

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen selektiver  
Cyclooxygenase-2-Hemmstoffe bei Hund und Katze

von Nadine Fritzenschaft

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen selektiver  
Cyclooxygenase-2-Hemmstoffe bei Hund und Katze

von Nadine Fritzenschaft  
aus Bad Mergentheim  
München 2017

Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Department  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

Lehrstuhl für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie  
Arbeit angefertigt unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun
Berichterstatter	Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer
Korreferent/en:	Univ.-Prof. Dr. Andrea Meyer-Lindenberg

Tag der Promotion:	11.02.2017
--------------------	------------

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>HINTERGRUND UND LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>4</b>
<b>1.</b>	<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....</b>	<b>4</b>
1.1.	Begriffsbestimmungen .....	4
1.2.	Definitionen.....	5
1.3.	Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Zuge der Pharmakovigilanz.....	6
1.3.1.	Pharmakovigilanz.....	8
1.3.1.1.	Historische Entwicklung der Pharmakovigilanz.....	9
1.3.1.2.	Gesetzliche Vorschriften und Zuständigkeiten der Pharmakovigilanz für Tierarzneimittel auf EU-Ebene .....	12
1.3.1.3.	Gesetzliche Vorschriften und Zuständigkeiten der Pharmakovigilanz für Tierarzneimittel in Deutschland .....	14
1.3.1.4.	Internationale Abkommen bezüglich der Pharmakovigilanz für Tierarzneimittel .....	15
1.3.2.	Methoden zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Deutschland.....	16
1.3.2.1.	Spontanmeldesystem .....	16
1.3.2.2.	Unbedenklichkeitsberichte der pharmazeutischen Unternehmen.....	19
1.3.2.3.	Regionale Pharmakovigilanz-Zentren .....	20
1.4.	Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen .....	20
1.4.1.	Einzelfallbewertung .....	20
1.4.2.	Signal Detection .....	22
1.4.3.	Nutzen-Risiko-Bewertung eines Arzneimittels.....	29
1.5.	Maßnahmen zur Risikoabwehr.....	30
1.6.	Übersicht Pharmakovigilanz .....	37
<b>2.</b>	<b>COX-2-Inhibitoren .....</b>	<b>38</b>
2.1.	Geschichte der NSAIDs bis zu den Coxiben .....	39
2.2.	Angriffspunkte und Wirkmechanismen der COX-2-Inhibitoren .....	45
2.2.1.	Cyclooxygenase-Enzym und Prostaglandin-Biosynthese .....	45
2.2.2.	COX- und PG-unabhängige Wirkmechanismen .....	56
2.3.	Erwünschte und unerwünschte Wirkungen der Coxibe .....	58

2.3.1.	Antiphlogistische Wirkung .....	61
2.3.2.	Analgetische Wirkung .....	64
2.3.3.	Antipyretische Wirkung .....	67
2.3.4.	Chemoprotektive Effekte .....	68
2.3.5.	Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt .....	70
2.3.6.	Wirkungen auf die Nieren .....	77
2.3.7.	Wirkungen auf die Leber .....	84
2.3.8.	Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System .....	90
2.3.9.	Wirkungen auf den Reproduktionstrakt .....	93
2.3.10.	Wirkung auf Heilungsprozess muskuloskelettaler Verletzungen und Wunden der Haut .....	96
2.3.11.	Wirkungen auf die Lunge .....	99
2.4.	Coxibe .....	100
2.4.1.	Robenacoxib .....	102
2.4.1.1.	Chemische und pharmakokinetische Eigenschaften .....	103
2.4.1.2.	Selektivität und Wirksamkeit .....	106
2.4.1.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	107
2.4.2.	Cimicoxib .....	109
2.4.2.1.	Chemische und pharmakokinetische Eigenschaften .....	109
2.4.2.2.	Selektivität und Wirksamkeit .....	111
2.4.2.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	111
2.4.3.	Firocoxib .....	113
2.4.3.1.	Chemische und pharmakokinetische Eigenschaften .....	114
2.4.3.2.	Selektivität und Wirksamkeit .....	115
2.4.3.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	116
2.4.4.	Mavacoxib .....	119
2.4.4.1.	Chemische und pharmakokinetische Eigenschaften .....	119
2.4.4.2.	Selektivität und Wirksamkeit .....	121
2.4.4.3.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	122
<b>III.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>125</b>
<b>1.</b>	<b>Studienpopulationen und Datenerhebung .....</b>	<b>125</b>
<b>2.</b>	<b>Methode .....</b>	<b>126</b>
<b>IV.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>129</b>

---

<b>1. Studienpopulation „Pharmakovigilanz“ .....</b>	<b>129</b>
1.1. Studienpopulation „PhV – Robenacoxib“ .....	129
1.1.1. Studienpopulation „PhV – Robenacoxib, Hund“ .....	129
1.1.2. Studienpopulation „PhV – Robenacoxib, Katze“ .....	133
1.2. Studienpopulation „PhV – Cimicoxib“ .....	135
1.3. Studienpopulation „PhV – Firocoxib“ .....	138
1.4. Studienpopulation „PhV – Mavacoxib“ .....	142
<b>2. Studienpopulation „Klinik“ .....</b>	<b>147</b>
2.1. Studienpopulation „Klinik – Robenacoxib, Hund“ .....	147
2.2. Studienpopulation „Klinik – Robenacoxib, Katze“ .....	149
<b>3. Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse .....</b>	<b>151</b>
<b>V. DISKUSSION .....</b>	<b>152</b>
<b>VI. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>159</b>
<b>VII. SUMMARY .....</b>	<b>161</b>
<b>VIII. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>163</b>
<b>IX. ANHANG .....</b>	<b>221</b>
1. Fragebogen zur Datenerhebung in der Studienpopulation „Klinik“ .....	221
2. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	224
<b>X. DANKSAGUNG .....</b>	<b>228</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

Abb.	Abbildung
Abs.	Absatz
ADR	Adverse Drug Reaction (unerwünschte Arzneimittelwirkung)
AMG	Arzneimittelgesetz
Art.	Artikel
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BVL	Bundesinstitut für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
COX	Cyclooxygenase
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum (European Economic Area, EEA)
GIT	Gastrointestinaltrakt
h	Stunde
HLT	High Level Term
ICSR	Einzelfallbericht (Individual Case Safety Report)
i.v.	Intravenös
LLT	Low Level Term
LOX	Lipoxygenase
mg/kg	Milligramm je Kilogramm Körpergewicht
mg/ml	Milligramm je Milliliter
Mø	Makrophage
NSAID	Nichtsteroidales Antiphlogistikum
NUI	Non-urgent information
OIE	World Organisation for Animal Health (Weltorganisation für Tiergesundheit, ehemals Office International des Epizooties)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PG	Prostaglandin
PGHS	Prostaglandin-H <sub>2</sub> -Synthase
PhV	Pharmakovigilanz
PLA <sub>2</sub>	Phospholipase A <sub>2</sub>
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	Preferred Term
PU	Pharmazeutisches Unternehmen



---

p.o.	Per os
RA	Rapid Alert
RL	Richtlinie
SOC	System Organ Class
SPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
s.c.	Subkutan
TXA <sub>2</sub>	Thromboxan A <sub>2</sub>
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung (Adverse Drug Reaction, ADR)
VeDDRA	Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs
VICH	Veterinary International Conference on Harmonization
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

## I. EINLEITUNG

*„Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift.  
Allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist.“*  
(Paracelsus, 1538)

Dem enormen Fortschritt der medizinischen Wissenschaft im letzten Jahrhundert ist es zu verdanken, dass Arzneimittelanwendungen zur Therapie, Prophylaxe oder Diagnose von Krankheiten heute selbstverständlich und alltäglich sind. In der Tiermedizin gewann die Arzneimitteltherapie insbesondere in der westlichen Kultur infolge des Wandels der Mensch-Tier-Beziehung an Bedeutung. Seit dem 19. Jahrhundert steigt der soziale Stellenwert der Haustiere stetig und verschiebt die früher vorwiegend funktional geprägte zu einer emotionalen Beziehung. Zugleich entwickelt die Gesellschaft ein zunehmendes Bewusstsein für das Tierwohl und die Forderung nach einem effektiven Tierschutz für Haus- und Nutztiere gleichermaßen. Dieser Wandel steigerte den Bedarf an Tierarzneimitteln und eröffnete neue Anwendungsgebiete zum Zweck der Therapie, Prophylaxe und Diagnose von Krankheiten in der Tiermedizin.

Jede Anwendung eines Arzneimittels ist jedoch neben dem Ansatz der Beschwerdelinderung, Heilung, Diagnose oder Prophylaxe einer Krankheit unweigerlich auch mit Risiken verbunden. Die Untrennbarkeit erwünschter und unerwünschter Effekte einer Pharmakotherapie zeigt sich bereits in der Etymologie des Wortes Pharmakon, griechisch φάρμακον, das zugleich Gift, Heilmittel und Zaubermittel bedeutet. Um eine auf den Einzelfall abgestimmte Einschätzung des individuellen Risikos vorzunehmen und die Vor- und Nachteile für den jeweiligen Patienten gegeneinander abzuwägen, müssen die Arzneimittelrisiken jedoch zunächst bekannt sein. Die durch das Arzneimittelgesetz vorgeschriebene Überprüfung eines Produktes vor der Zulassung können die Nebenwirkungsprofile und Risikofaktoren in den meisten Fällen jedoch nicht vollständig offenlegen. Zur Vervollständigung dieser Daten hat sich die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach der Zulassung des Produktes im Rahmen der Pharmakovigilanz-Tätigkeit der Arzneimittelbehörden als effizientes Mittel erwiesen. Aus dem Einsatz der Tierarzneimittel in der alltäglichen Praxis können wertvolle Informationen hinsichtlich der Verträglichkeit bei verschiedenen Tierarten, -rassen, Dosierungen, An-

wendungsdauer und den Auswirkungen von Risikofaktoren (z. B. Alter, Geschlecht, Reproduktionsstatus) gewonnen werden.

Die symptomatische Behandlung von Schmerzzuständen stellt ein zentrales Anliegen der Tiermedizin dar. Neben akuten Verletzungs-, entzündungs- oder iatrogen bedingten Schmerzen zählen hierzu auch chronische Schmerzzustände durch Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems (Farnworth et al., 2014; Hunt et al., 2015a; Sanderson et al., 2009; Sparkes et al., 2010). Alleine die Inzidenz der an Osteoarthritis erkrankten adulten Hunde wird in der Literatur auf etwa 20% geschätzt (Johnson, 1994; Johnston, 1997). Die bei Hund und Katze am häufigsten eingesetzten Schmerzmittel gehören zur Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs). Diese können jedoch, insbesondere bei Langzeitanwendung, eine Reihe unerwünschter Arzneimittelwirkungen auslösen.

Bedingt durch die Kombination aus häufigem Einsatz und ungünstigem Nebenwirkungsprofil bei Langzeitmedikation wurde intensiv nach einer nebenwirkungsärmeren, aber gleichermaßen wirksamen Alternative zu den traditionellen NSAID gesucht. Mit der Entwicklung selektiver COX-2-Hemmstoffe erhoffte sich die Forschung, dieses Ziel erreicht zu haben. Eine der ersten humanmedizinischen Studien zu einem Wirkstoff der Coxib-Gruppe (Rofecoxib, Vioxx®) zeigte jedoch sehr schnell, dass diese Stoffgruppe ebenfalls inhärente und stoffspezifische Nebenwirkungen auslösen kann. In der Zwischenzeit wurden für die Coxibe wesentlich komplexere physiologische Angriffspunkte aufgedeckt als zuerst vermutet, woraus sich vor allem bei Langzeitanwendung Auswirkungen auf einzelne Organfunktionen ergeben. Wegen des günstigen Nebenwirkungsprofils im Bereich des Gastrointestinaltraktes, werden Coxibe in den letzten Jahren dennoch insbesondere zur längerfristigen Behandlung von entzündlichen Erkrankungen des Bewegungsapparates eingesetzt. Da sich in der Humanmedizin jedoch für mehrere Wirkstoffe der Coxib-Gruppe schwerwiegende Nebenwirkungen im Herz-Kreislauf-System gezeigt haben, die sogar zu Marktrücknahmen führten, und auch das Nebenwirkungsprofil im Bereich des Gastrointestinaltraktes durch den Fortschritt der Forschung in Frage gestellt wird, ist eine umfassende Betrachtung der Verträglichkeit dieser Stoffgruppe in der Tiermedizin unerlässlich.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von derzeit bei Hund und Katze zugelassenen selektiven Hemmstoffe der COX-2 bei Klinikpatienten der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der

---

Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu erfassen und mit den bisher bei den Behörden eingegangenen Pharmakovigilanz-Meldungen vergleichend auszuwerten.

## II. HINTERGRUND UND LITERATURÜBERSICHT

### 1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

*„Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkung zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat.“*

*Gustav Kuschinsky (1904 – 1992)*

#### 1.1. Begriffsbestimmungen

Der therapeutische Effekt einer Arzneimittelanwendung ist untrennbar mit dem Risiko verbunden, neben den erwünschten Wirkungen auch Reaktionen hervorzurufen, die nicht der Therapie, Diagnose oder Prophylaxe einer Erkrankung dienen. Zur Beschreibung dieser Reaktionen werden die drei Begriffe „unerwünschte Arzneimittelwirkung“, „Nebenwirkung“ und „unerwünschtes Ereignis“ verwendet. Da sich diese Begriffe in ihrer Bedeutung unterscheiden, ist eine differenzierte Verwendung empfehlenswert.

Der international verwendete Begriff „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ (UAW; Englisch: „adverse drug reaction“, ADR) beschreibt alle Wirkungen eines Arzneimittels, die schädlich bzw. nicht erwünscht/unbeabsichtigt sind (Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch, 2016; Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 2016; WHO, 2002). Im deutschen Sprachgebrauch, dem Arzneimittelgesetz, den Fachinformationen der Arzneimittel und den deutschen Fassungen der EU-Rechtsnormen hat sich hingegen die Bezeichnung „Nebenwirkung“ (Englisch: „side effect“) etabliert. Die Bedeutung der beiden Begriffe ist jedoch nicht deckungsgleich, da eine Nebenwirkung im eigentlichen Wortsinn nicht unerwünscht oder schädlich sein muss, sondern lediglich eine Wirkung neben der Hauptwirkung beschreibt (Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch, 2016; Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 2016; WHO, 2002). Weist ein Arzneimittel ein breites Wirkspektrum auf, kann eine Nebenwirkung nicht immer von der Hauptwirkung abgegrenzt und darüber hinaus sogar als günstige Wirkung genutzt werden (Hapke, 1981). Der Wirkstoff Finasterid, der beim Menschen zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie eingesetzt wird, zeigt beispielsweise eine Verminderung des erblich bedingten Haarausfalls als Nebenwirkung. Da die benigne Prostatahyperplasie oftmals mit erblich bedingter Alopezie einhergeht, wird diese

Wirkung als günstige und erwünschte Nebenwirkung angesehen und eröffnete zudem ein neues Anwendungsgebiet des Wirkstoffes (Libecco & Bergfeld, 2004). Trotz dieser inhaltlichen Differenzen der Wortbedeutung werden die beiden Begriffe in Deutschland synonym verwendet und entsprechen in ihrer Bedeutung der Definition des Begriffs „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ (BfArM und PEI, 2010).

Von diesen beiden, zumindest im deutschen Sprachgebrauch austauschbaren Begriffen, sollte der Ausdruck „unerwünschtes Ereignis“ (Englisch: „adverse event“) abgegrenzt werden. Dieser beschreibt, wie auch der Begriff UAW, einen schädlichen bzw. unerwünschten Charakter des Ereignisses, jedoch muss neben der zeitlichen Verbindung zur Arzneimitteltherapie keine gesicherte Kausalität gegeben sein (Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch, 2016; Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 2016; WHO, 2002). Unerwünschte Ereignisse, bei denen ein kausaler Zusammenhang wahrscheinlich ist, werden als unerwünschte Arzneimittelwirkungen bezeichnet (Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch, 2016).

## **1.2. Definitionen**

In Anlehnung an die Definition der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO), fallen unter den Begriff „Nebenwirkung“ gemäß § 4 Abs. 13 des Arzneimittelgesetzes (AMG) und Art. 1 Abs. 10 der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel (RL 2001/82/EG) alle schädlichen oder unbeabsichtigten Reaktionen bei bestimmungsgemäßer Anwendung eines Tierarzneimittels (AMG, 2005; RL 2001/82/EG, 2001; WHO, 1972). Als Arzneimittel gelten in den beiden Rechtsnormen alle Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die der Heilung, Linderung, Prophylaxe und Diagnosestellung einer Krankheit dienen oder zur Wiederherstellung, Korrektur und Beeinflussung einer physiologischen Funktion genutzt werden (§ 2 Abs. 1 AMG, Art. 1 Abs. 2 RL 2001/82/EG). In der englischen Fassung der RL 2001/82/EG wird anstelle des Begriffs „Nebenwirkung“ der Ausdruck „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ verwendet, wodurch die beiden Begrifflichkeiten auf europäischer Ebene harmonisiert sind.

Des Weiteren werden unter § 4 Abs. 13 AMG und Art. 1 der RL 2001/82/EG die Begriffe „schwerwiegende Nebenwirkung“ (Englisch: „serious adverse reaction“)

und „unerwartete Nebenwirkung“ (Englisch: „unexpected adverse reaction“) übereinstimmend festgesetzt. Eine schwerwiegende Nebenwirkung bei Tierarzneimitteln ist charakterisiert durch das Hervorrufen permanenter oder lang anhaltender Symptome, bleibender Schäden, kongenitaler Anomalien, Geburtsfehlern, der Notwendigkeit einer stationären Behandlung oder einem tödlichen oder lebensbedrohenden Verlauf. Die Bezeichnung unerwartete Nebenwirkung wird für unerwünschte Arzneimittelwirkungen angewandt, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von der Fachinformation des Arzneimittels (Englisch: „Summary of Product Characteristics“, SPC) abweicht (AMG, 2005; RL 2001/82/EG, 2001).

In den Glossarien der aktuellen Pharmakovigilanz-Leitlinien für Tierarzneimittel der Europäischen Kommission und der International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH) werden die bisher genannten Termini gleichermaßen bestimmt. Davon unterschieden und definiert wird in diesen Leitlinien der Begriff „unerwünschtes Ereignis“. Unter diesem werden alle Reaktionen verstanden, die während einer Arzneimitteltherapie auftreten - unabhängig eines gesicherten Zusammenhangs und auch bei einer Anwendung abweichend der Gebrauchsbestimmungen (Off-Label-Use) des Arzneimittels. Zudem zählen mangelnde Wirksamkeit bei bestimmungsgemäßen Gebrauch und Reaktionen beim Menschen zu den unerwünschten Ereignissen (VICH GL24, 2007; Volume 9B, 2011).

### **1.3. Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Zuge der Pharmakovigilanz**

*„No drug which is pharmacologically effective is without hazard. Furthermore, not all hazards can be known before a drug is marketed.“*

*(Committee on Safety of Drugs, 1971)*

Vor der Markteinführung eines Tierarzneimittels wird dessen Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in den Zulassungsverfahren gemäß Abschnitt 4 des AMG, Anhang 1 der RL 2001/82/EG und Titel III der Verordnung (EG) Nr. 276/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln sowie zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (VO (EG) 276/2004) überprüft und sichergestellt. Die im Rahmen dieser Beurteilung durchgeführten pharmakologisch-toxikologischen Unter-

suchungen und klinischen Studien können jedoch nicht alle Einflüsse und Szenarien abbilden und entsprechen nicht der umfassenden Anwendung in der täglichen Praxis. Insbesondere die klinische Erprobung weist durch die relativ geringe Zahl an Studienteilnehmern, die zeitlich stark begrenzte Einnahme- und Beobachtungsdauer und die speziellen Auswahlkriterien zur Teilnahme in der Regel eine zu geringe Aussagekraft auf. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch rasse- oder gruppenspezifische Reaktionen, Langzeitmedikation, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, Abweichung in der Elimination schwerkranker Tiere oder Spätfolgen und Reaktionen bei Anwendung abweichend der Zulassungsbestimmungen, können in den Studien üblicherweise nicht erkannt werden. Eine Übersicht der erforderlichen Patientenzahlen für die Erfassung von Nebenwirkungen unterschiedlicher Inzidenzen ist in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführt.

Inzidenz der UAW	Prozent	Kategorie	Erforderliche beobachtbare Patientenzahl zur Erkennung der UAW		
			----- Wahrscheinlichkeit der Erkennung 95%                      90%                      80%		
1 : 10	10 %	sehr häufig	30	23	16
1 : 50	2 %	häufig	150	115	80
1 : 100	1 %	häufig	300	231	161
1 : 200	0,5 %	gelegentlich	600	462	322
1 : 500	0,2 %	gelegentlich	1.500	1.152	805
1 : 1.000	0,1 %	selten	3.000	2.303	1.610
1 : 10.000	0,01 %	selten	30.000	23.026	16.095
1 : 100.000	0,001 %	sehr selten	300.000	231.000	161.000

**Tabelle 1: Erforderliche Patientenzahl zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelrisiken in Abhängigkeit zur Inzidenz des Ereignisses und statistischer Aussagekraft nach Hanley, 1983 („rule of three“) und O’Rourke, 2009.**

Eine Verbesserung dieses Wissensdefizites und die schnelle Erkennung von Risiken im Zusammenhang mit Arzneimittelanwendungen sind nur durch ein kontinuierliches Monitoring der Arzneimittel nach ihrer Marktzulassung möglich. Die Sammlung und Auswertung sicherheitsrelevanter Informationen über zugelassene Arzneimittel ist Gegenstand der Pharmakovigilanz und wird insbesondere durch die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erreicht.



### 1.3.1. Pharmakovigilanz

*Pharmakon, gr.: Heilmittel, Gift*

*Vigilantia, lat.: Wachsamkeit, Fürsorge*

Die WHO beschreibt die Pharmakovigilanz als die Wissenschaft und Aktivität, die sich mit der Feststellung, der Beurteilung, dem Verständnis und der Prävention von Nebenwirkungen oder anderen Arzneimittelproblemen beschäftigt (WHO, 2002). Diese Definition wurde im Pharmakovigilanz-Leitfaden der Europäischen Kommission übernommen und ist somit auf die Veterinärmedizin übertragbar (Volume 9B, 2011). Eine ähnliche Erläuterung verwendet das AMG, das in § 4 Abs. 38 die Pharmakovigilanz als ein System definiert, das der Überwachung der Sicherheit zugelassener Arzneimittel und der Entdeckung sämtlicher Änderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dient (AMG, 2005).

Ziel der Pharmakovigilanz im Veterinärbereich ist es, die Gesundheit der Tiere, des Menschen (Anwender) und der Umwelt im Zusammenhang mit der Anwendung von Tierarzneimitteln zu schützen und im Falle einer unmittelbaren oder mittelbaren Gefährdung entsprechende Maßnahmen zur Risikominimierung einzuleiten (§ 62 Abs. 1 AMG; Art. 78 RL 2001/82/EG). Neben den Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder mangelnde Qualität, gewinnt die Pharmakovigilanz wichtige Daten zur Sicherheit eines Arzneimittels aus Informationen über Nebenwirkungen nach Off-Label-Use, Reaktionen beim Anwender, Hinweise auf mangelnde Wirksamkeit, unzureichende Wartezeit oder Umwelttoxizität (WHO, 2002). Auf die Bedeutsamkeit der Sammlung dieser Informationen wird auch in Art. 73 der RL 2001/82/EG hingewiesen und durch die häufige Verwendung des Begriffs „unerwünschtes Ereignis“, anstelle des sonst in den Gesetzen verwendeten Ausdrucks „unerwünschte Arzneimittelwirkung“, in der Pharmakovigilanz-Leitlinie der Europäischen Kommission Rechnung getragen (Volume 9B, 2011). Zusätzlich machen auch die zuständige Bundesoberbehörde für Tierarzneimittel in Deutschland (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, BVL), die Bundestierärztekammer (BTK) und die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) auf ihren Internetseiten auf die Relevanz dieser Daten aufmerksam (BTK, 2016; BVL, 2016b; EMA, 2016a).

Auf Grundlage aller verfügbaren Informationen über ein Arzneimittel bewertet die Pharmakovigilanz die Nutzen-Risiko-Bilanz des Arzneimittels. Verschiebt sich dieses Verhältnis zum Negativen, ist es Aufgabe der Pharmakovigilanz geeignete

Maßnahmen zur Risikominimierung einzuleiten und zu koordinieren.

#### **1.3.1.1. Historische Entwicklung der Pharmakovigilanz**

Die ältesten schriftlichen Belege eines Bewusstseins über die Risiken, die mit einer Arzneimittelanwendung verbunden sein können, und die sich daraus ergebende Notwendigkeit Schutzmechanismen für die Patienten einzuführen, stammen aus der Antike. Der griechische Arzt Hippokrates von Kos stellte um 400 v. Chr. in der Schrift des hippokratischen Eides Ärzte unter die ethische Verpflichtung, Verordnungen nur wohlüberlegt und zum Nutzen des Patienten zu verschreiben und diese vor Schaden zu bewahren (Emery, 2013). Dieser Leitsatz wurde im 1. Jhd. n. Chr. durch den Appell „Primum non nocere“ (lat.: Zuerst einmal nicht schaden) des römischen Hofarztes Scribonius Largus erneut schriftlich festgehalten und stellt einen bis heute gültigen medizinischen Grundsatz dar (Pellegrino & Pellegrino, 1988).

Zu dieser Zeit vollzog sich zudem die Entwicklung der Medizin zur schreibenden Wissenschaft. Neben der traditionellen mündlichen Überlieferung medizinischer Kenntnisse, begründete sich die Weitergabe des Wissens nachfolgend immer häufiger auf Grundlage schriftlicher Ausführungen. Dies ermöglichte neben der unabhängigen und unverfälschten Weitergabe und Verbreitung medizinischer Erkenntnisse auch die fortan stetige Erweiterung des Wissensstandes (Eckart, 2013).

Mitte des 9. Jhd. n. Chr. wurden im arabischen Raum durch die auf dem Koran basierenden Vorschriften der Hisba erstmals eine Überwachung der Arzneimittelherstellung und die Möglichkeit zur Klage bei Schäden durch eine Arzneimittelanwendung eingeführt (Levey, 1963). Durch diese Entwicklung bestrebte man auch im europäischen Raum die Einrichtung von Kontrollmöglichkeiten und Vorschriften bezüglich der Qualität medizinischer Leistungen und Anwendungen. Von 1231 bis 1241 n. Chr. erließ Friedrich II. als Kaiser des deutsch-römischen Reiches erstmals gesetzliche Regelungen zu dieser Thematik. Bezeichnet als Konstitutionen von Melfi, legten diese die Trennung des Arzt- und Apothekenwesens, eine Überwachung der Herstellung und des Vertriebs von Arzneimitteln durch Kontrolleure und eine Bestrafung für qualitativ mangelhaft hergestellte Medizin fest (Penn, 1979).

In der frühen Neuzeit ereigneten sich zwei wichtige Ereignisse auf dem Weg zu den heutigen Pharmakovigilanz-Systemen. Zum einen erließ das Französische

Parlament auf Anraten der medizinischen Fakultät der Universität Paris im Jahr 1566 erstmals ein Anwendungsverbot für einen Arzneistoff aufgrund gesundheitlicher Gefahren. Dieses Verbot der Substanz Antimon wurde 100 Jahre später wieder aufgehoben, da sich antimonhaltige Präparate bei vorsichtiger Anwendung als wirksame Therapie der Typhuserkrankung erwiesen. Der Vorgang kann insgesamt jedoch als erste staatliche Maßnahme zum Schutz der öffentlichen Gesundheit nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses auf Grundlage des jeweils aktuellen Wissenstandes angesehen werden (Davies, 1999; McCallum, 2005). Das zweite bedeutsame Ereignis erfolgte im 18. Jahrhundert durch die erste systematische Erfassung medizinischer Wirkungen und toxischer Effekte eines Wirkstoffes. Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Studie untersuchte der britische Arzt und Botaniker William Withering (1741–1799) die Reaktionen von 163 Patienten auf die aktiven Wirkstoffe des Roten Fingerhutes (Digitalisglykoside) bei der Behandlung verschiedener Formen der Wassersucht. Die Beschreibungen beinhalten nicht nur erwünschte und unerwünschte Wirkungen in Abhängigkeit zur Dosierung, sondern auch die Auswirkungen wiederholter Verabreichung (Breckenridge, 2006; Wilkins et al., 1985). Durch seine sorgfältige, systematische Vorgehensweise und die Schaffung standardisierter Bedingungen im Hinblick auf die Wirkstoffdosierung, gilt Withering als Begründer der modernen klinischen Pharmakologie und legte einen entscheidenden Grundstein zur Entstehung der Pharmakovigilanz (Breckenridge, 2006).

Mit der Industrialisierung erweiterte sich im 19. Jahrhundert das Angebot der verfügbaren Arzneimittel schlagartig (Penn, 1979). Die technischen Weiterentwicklungen und Fortschritte in der Chemie, insbesondere die neuen Verfahrensweisen zur Wirkstoffisolation und die Errungenschaft der synthetischen Produktion von Arzneistoffen, ermöglichten eine industrielle Massenproduktion von Fertigarzneimitteln und verdrängten die Apotheken weitgehend aus dem Gebiet der Arzneimittelherstellung (Murswieck, 2013; Penn, 1979). In Deutschland förderten die 1871 eingeführte Gewerbefreiheit, die den Verkauf von Arzneimitteln auch außerhalb von Apotheken erlaubte, und die fehlenden Regularien zu Herstellungsvoraussetzungen das Wachstum der pharmazeutischen Industrie und die Entwicklung neuer Substanzen (Murswieck, 2013). Eine kaiserliche Verordnung beschränkte zwar im Jahr 1901 den Verkauf von Arzneimitteln wieder auf die Apotheken, dennoch führte die neue Vielfalt und leichte Verfügbarkeit industriell ge-

fertigter Arzneimittel zu einem veränderten Konsumverhalten in der Bevölkerung (Murswieck, 2013). Durch die entstandene Mischung aus vermehrter Exposition und fehlender Prüfung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittel, war es nur eine Frage der Zeit, bis es zu einem Arzneimittelzwischenfall und damit zur Einsicht der Notwendigkeit effektiver Kontroll- und Überwachungsmechanismen kam.

Im Jahr 1937 starben in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) 107 Menschen durch die Einnahme des Erkältungssaftes „Elixir“ (Wirkstoff: Sulfanilamid), dem nierenschädigendes Ethylenglykol beigemischt war (Collins, 2004; Davies, 1999; Meadows, 2006). Dieses Ereignis führte in den USA bereits ein Jahr später zur Verabschiedung eines Arzneimittelgesetzes, das künftig einen Unbedenklichkeitsnachweis des Arzneimittels als Zulassungskriterium verlangte und einer staatlichen Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) die Aufsicht darüber übertrug (Collins, 2004; Meadows, 2006).

Von 1956 bis Anfang der 1960er Jahre führte die bis 1961 nicht erkannte teratogene Wirkung des rezeptfrei erhältlichen Schlafmittels Contergan® (Wirkstoff: Thalidomid) weltweit bei tausenden Neugeborenen zu Fehlbildungen (Davies, 1999; Rågo & Santoso, 2008). Mehrere Länder reagierten auf diese verheerende Tragödie mit strengeren Regularien für den Arzneimittelsektor und stellen hiermit den Beginn der Entwicklung der heutigen Pharmakovigilanz-Systeme dar (Mann & Andrews, 2007). In England wurde bereits 1963 eine Arzneimittelkommission (Committee on Safety of Drugs, CSD) gegründet, die Mindeststandards für Sicherheitsstudien definierte und zur Überprüfung der Testergebnisse durch die Kommission aufrief (Penn, 1979). Die Einhaltung dieser Vorschriften hatte zwar bis zur gesetzlichen Verankerung 1968 durch den „Medicines Act“ freiwilligen Charakter, jedoch stimmten die britischen pharmazeutischen Unternehmen der Einhaltung bereits im Vorfeld zu (Penn, 1979; Woodward, 2009a). Zusätzlich überwachte der Ausschuss ab 1964 die Sicherheit zugelassener Arzneimittel durch die Sammlung von Nebenwirkungsmeldungen (Penn, 1979; Rågo & Santoso, 2008). Auch in den USA wurde die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen 1962 gesetzlich verankert und zudem fortan ein Wirksamkeitsnachweis gefordert (Meadows, 2006). Diese Regularien umfassten sowohl Human-, als auch Tierarzneimittel.

In Deutschland hingegen wurde 1961 mit der Verabschiedung des ersten Arzneimittelgesetzes zunächst lediglich eine Herstellungserlaubnis und eine Registrier- und Kennzeichnungspflicht eingeführt (AMG, 1961; BfArM, 2013; Murswiek, 2013). Doch auch die Novellierungen des Gesetzes in den folgenden Jahren hätten die Thalidomid-Tragödie nicht verhindern können und führten zu keinem verbesserten Verbraucherschutz. Erst das zweite Arzneimittelgesetz, das 1976 erlassen wurde und die Richtlinien der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft zur Harmonisierung der Arzneimittelsicherheit (65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG) in nationales Recht umsetzte, führte auch in Deutschland zu strengen Anforderungen (BfArM, 2013). Zum künftig notwendigen Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit im Zulassungsverfahren wurden analytische, pharmakologisch-toxikologische und klinische Studienstandards festgesetzt. Für Arzneimittel, die sich zu diesem Zeitpunkt bereits auf dem Markt befanden, wurde eine Reevaluation ihrer Wirksamkeit und Sicherheit bis spätestens 1990 gefordert. Zusätzlich wurde die Haftung der pharmazeutischen Unternehmer verschärft und die zuständigen Bundesoberbehörden zur Überwachung zugelassener Arzneimittel und zu Maßnahmen im Falle von Sicherheitsdefiziten ermächtigt (AMG, 1976).

Seit Ende des letzten Jahrhunderts wurden in vielen Ländern Pharmakovigilanz-Systeme zur Überwachung der Unbedenklichkeit von Arzneimitteln und schnellen Eingriffsmöglichkeit bei Gefahren durch deren Anwendung etabliert. Alleine die Anzahl der Mitgliedsstaaten der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO), die ein Pharmakovigilanz-System eingerichtet haben, ist von 65 im Jahr 2002 auf 134 im Jahr 2010 angestiegen (WHO, 2002, 2016). Bedingt durch die ständige Weiterentwicklung der medizinischen Wissenschaften und die Globalisierung verändern sich auch die Anforderungen an die Pharmakovigilanz kontinuierlich. Um dem Rechnung zu tragen, werden Vorschriften zur Pharmakovigilanz stetig angepasst und internationale Abkommen zur Harmonisierung der Arzneimittelsicherheit geschlossen.

#### **1.3.1.2. Gesetzliche Vorschriften und Zuständigkeiten der Pharmakovigilanz für Tierarzneimittel auf EU-Ebene**

Zur Erschaffung effektiver und einheitlicher Standards auf dem Gebiet der Arzneimittelsicherheit veterinärmedizinischer Produkte wurden seit 1981 mehrere Richtlinien und Verordnungen für die Europäische Gemeinschaft (EG; bis 1993:

Europäische Wirtschaftsgemeinschaft, EWG) erlassen. Zusätzlich zu den 28 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union haben auch Island, Liechtenstein und Norwegen diese Anforderungen implementiert und somit auf den Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) ausgedehnt.

Den aktuellen rechtlichen Rahmen für die Pharmakovigilanz und die Verankerung der Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Tierarzneimitteln bilden folgende Vorschriften:

- Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2002 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodex für Tierarzneimittel, zuletzt geändert durch die Richtlinie 2004/28 /EG; insbesondere Titel VII,
- Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur; insbesondere Titel III Kapitel 3.

Auf Ermächtigungsgrundlage der zuvor genannten Gesetze veröffentlichte die Europäische Kommission 2011 zusätzlich Pharmakovigilanz-Leitlinien für Tierarzneimittel in Band 9B „The Rules Governing Medicinal Products in the European Union“. Diese dienen der einheitlichen Auslegung der Rechtsvorschriften, indem sie Details und allgemeine Hinweise zu den Anforderungen, Verfahren, Aufgaben und Aktivitäten aller Beteiligten beinhalten.

Neben der Schaffung der legislativen Voraussetzungen, hat die Europäische Kommission mit der Gründung der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) im Jahr 1995 eine Behörde zur Überwachung und Bewertung der Arzneimittelsicherheit auf europäischer Ebene eingerichtet. Die Hauptaufgabe der EMA liegt, neben der zentralen Zulassung von Arzneimitteln, in der Zusammenführung und Bewertung der Pharmakovigilanzdaten aus allen 31 EWR-Mitgliedsländern und Nicht-EU-Ländern (Drittländern). Hierzu sind die über 50 nationalen Arzneimittelbehörden und die pharmazeutischen Unternehmen (PU) durch Art. 73 - 75 der RL 2001/82/EG verpflichtet, alle Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen und potenzielle Gesundheitsgefährdungen an die EMA weiterzugeben (EMA, 2014a). Zum Zweck der Datensammlung und

für einen schnellen Informationsaustausch betreibt die EMA die EudraVigilance Veterinary-Datenbank und ein Schnellwarnsystem (Rapid-Alert-System, RA). Die Daten der beiden elektronischen Systeme können jederzeit von den nationalen Behörden der Mitgliedsstaaten abgerufen werden und sollen gemäß Art. 73 der RL 2001/82/EG zu einem zukünftigen Zeitpunkt auch der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden. Zudem hat die EMA durch die Verfügung, die VeDDRA-Terminologie (Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs) zur Codierung der medizinischen Fachbegriffe zu verwenden, eine länderübergreifend einheitliche Sprachregelung geschaffen.

Im Bereich der Veterinärmedizin wird die EMA zusätzlich durch den Ausschuss für Tierarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, CVMP) unterstützt (EMA, 2014a). Dieser setzt sich aus Repräsentanten der Mitgliedsstaaten, die meist Mitarbeiter der nationalen Arzneimittelbehörden sind, zusammen und wird bei Bedarf von Experten des jeweiligen wissenschaftlichen Fachgebiets ergänzt.

#### **1.3.1.3. Gesetzliche Vorschriften und Zuständigkeiten der Pharmakovigilanz für Tierarzneimittel in Deutschland**

Neben den Bestimmungen der VO (EG) Nr. 726/2004, die für Deutschland als EU-Mitglied direkt bindend sind, bildet der zehnte Abschnitt (§§ 62 – 63j) des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG) die rechtliche Basis der Pharmakovigilanz in Deutschland und setzt die RL 2001/82/EG in nationales Recht um.

Das AMG legt fest, dass die zuständigen Bundesoberbehörden zur Etablierung eines Pharmakovigilanz-Systems verpflichtet sind. Zur Verwirklichung fordert es ausdrücklich die Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und die Weitergabe der Daten an die EMA (§ 62 AMG). Die zuständigen Bundesoberbehörden für den Veterinärbereich sind gemäß § 77 AMG das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL, Tierarzneimittel) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI, Tierimpfstoffe und andere immunologische Arzneimittel). Auch von den Zulassungsinhabern der Tierarzneimittel fordert das AMG die Einführung eines Pharmakovigilanz-Systems (§ 63b AMG), die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und die Weitergabe der Daten an die zuständigen Behörden (§ 63h AMG). Zudem fordert § 63h Abs. 5 AMG vom je-

weiligen Zulassungsinhaber die regelmäßige Erstellung eines Unbedenklichkeitsberichtes (Periodic Safety Update Report, PSUR) über das Produkt.

Bei Gefahren für die Gesundheit von Mensch oder Tier durch die Anwendung eines Tierarzneimittels ermächtigt § 62 AMG die zuständige Bundesoberbehörde zur Ergreifung und Koordination aller notwendigen Maßnahmen. § 63 AMG verweist in diesem Kontext zudem auf die Durchführungsverordnung (Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan) nach § 63 des Arzneimittelgesetzes), die das Vorgehen genauer ausführt und den Informationsfluss mit anderen nationalen (Gesundheits-, Veterinärbehörden der Bundesländer, Kammern der Heilberufe) und internationalen Stellen (EU-Kommission, EMA, nationale Behörden anderer Mitgliedsstaaten) regelt.

#### **1.3.1.4. Internationale Abkommen bezüglich der Pharmakovigilanz für Tierarzneimittel**

Das 1996 gegründete VICH-Abkommen (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products) ist ein trilaterales Programm zwischen der EU, den USA und Japan und bringt Vertreter der Industrie als auch der Arzneimittelbehörden zusammen. Zweck des Programms ist die Angleichung der Anforderungen an Tierarzneimittel durch die gemeinsame Ausarbeitung von Leitlinien und deren Implementierung in nationales Recht der Mitgliedsstaaten. Dies dient sowohl dem Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier, als auch der Öffnung der Märkte. Auf dem Arbeitsgebiet der Pharmakovigilanz wurden bisher fünf Leitlinien verabschiedet, die insbesondere auf die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen eingehen (VICH GL24, 2007; VICH GL29, 2006; VICH GL30, 2010; VICH GL35, 2013; VICH GL42, 2010).

Ein weiterer internationaler Verbund für veterinärmedizinische Belange ist die Weltgesundheitsorganisation für Tiergesundheit (OIE). Für eine Mitgliedschaft ist das Betreiben eines Pharmakovigilanz-Systems zwar nicht Voraussetzung, jedoch hat die OIE als außerordentliches Mitglied der VICH an der Entstehung und Ausarbeitung der VICH-Leitlinien mitgewirkt und empfiehlt ihren 180 Mitgliedsländern deren Anwendung (OIE, 2010, 2016).



### **1.3.2. Methoden zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen in Deutschland**

Die Erfassung unerwünschter Wirkungen von Tierarzneimitteln erfolgt in Deutschland auf drei Wegen. Im Spontanmeldesystem kann jede Person oder Angehöriger eines medizinischen Fachkreises mögliche Verdachtsfälle an die Behörden melden. Zusätzliche Informationen zu Nebenwirkungen erhalten die Behörden von den pharmazeutischen Unternehmen, die diese im Rahmen eines Sicherheitsberichts in regelmäßigen Abständen einreichen müssen. Um spezielle Fragestellungen zu bearbeiten, einen Ansprechpartner für die praktischen Tierärzte zu bieten und das Meldeaufkommen zu steigern, betreibt das BVL zudem regionale Pharmakovigilanz-Zentren.

#### **1.3.2.1. Spontanmeldesystem**

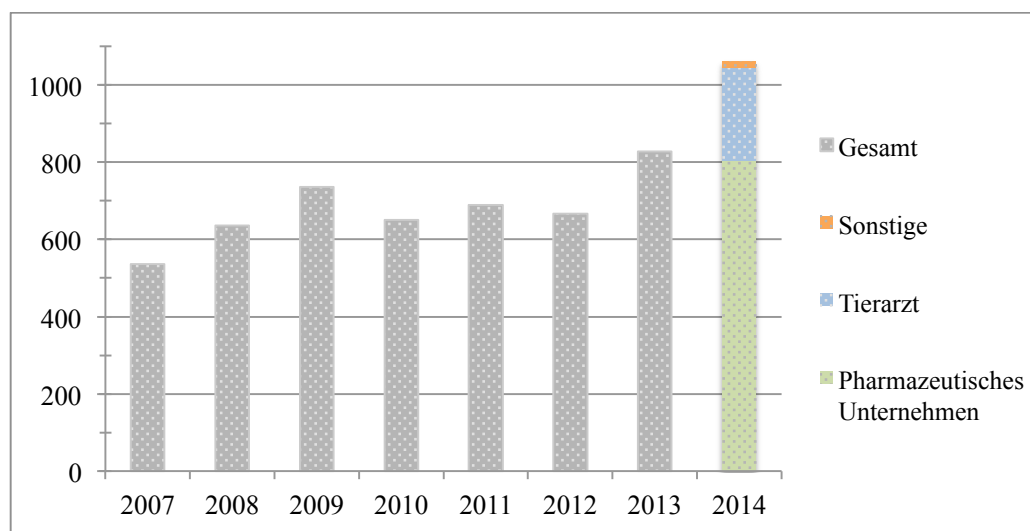
Das Spontanmeldesystem beruht auf der Meldung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch Angehörige der Heilberufe, anderen medizinischem Fachpersonal und Anwendern oder Verbrauchern. Die Meldebögen fragen systematisch alle notwendigen Informationen zum Arzneimittel und Ereignis ab und können auf elektronischem oder postalischem Weg an die nationalen Arzneimittelbehörden übermittelt werden. Diese nehmen die Informationen zum Zweck eines effektiven Datenmanagements in ein nationales, elektronisches Datenverarbeitungssystem auf und leitet die Verdachtsfälle in anonymisierter Form zudem an den jeweiligen Zulassungsinhaber und an die Datenbank der EMA weiter (Ibrahim & Wilke, 2009). Die Informationen sind somit allen EU-Mitgliedern zugänglich und werden zudem unter den VICH-Mitgliedsstaaten ausgetauscht.

Zur Gewährleistung der Beteiligung der zwei wichtigsten Informationsquellen von Nebenwirkungen durch die Anwendung von Tierarzneimitteln sind Tierärzte über ihre Berufsordnungen ethisch zur Meldungserstattung und pharmazeutische Unternehmen (PU) gesetzlich zur Weitergabe der ihnen bekannt gewordenen Verdachtsfälle an die Behörden verpflichtet (Ibrahim & Wilke, 2009). PU erlangen ihre Informationen über Nebenwirkungen häufig durch eine Kontaktaufnahme von Tierärzten, die sich vom Hersteller Erfahrungswerte zur Behandlung der Nebenwirkungen erhoffen (Kirsch, 2015). Die Fristen zur Übermittlung der Daten sind in § 63h AMG definiert. Demnach müssen PU schwerwiegende UAW und jede Reaktion beim Menschen innerhalb von 15 Tagen in Form eines Einzelfallberichts (Individual Case Safety Report, ICSR) und nicht schwerwiegende UAW

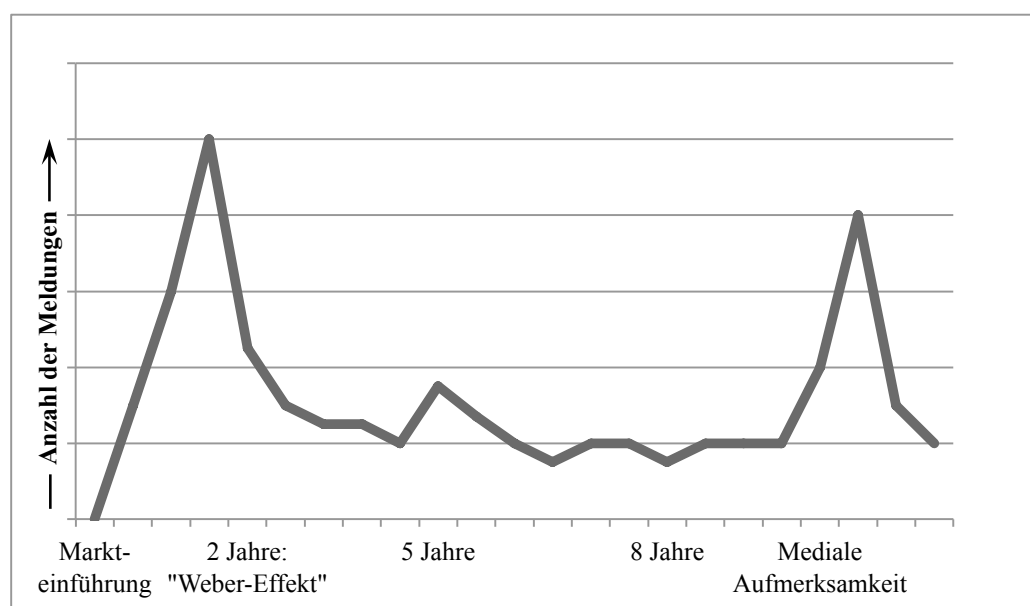
mit der Fälligkeit des nächsten Unbedenklichkeitsberichts (Periodic Safety Update Report, PSUR) über das Produkt weitergeben.

Die Vorteile dieses Erfassungssystems liegen in der kostengünstigen und zeitlich unbefristeten Überwachung des gesamten Arzneimittelspektrums sowie der Beobachtung einer großen Basispopulation, die alle potenziellen Risikogruppen und -faktoren einschließt (O'Rourke, 2009). Die Effizienz des Spontanmeldesystems ist jedoch stark von der Quantität und Qualität der Meldungen abhängig und somit entscheidend von der Bereitschaft und Aufmerksamkeit der betroffenen Person bzw. des Tierarztes beeinflusst. Insbesondere die geringe Anzahl der erstatteten Meldungen im Verhältnis zur Anzahl der Reaktionen stellt ein großes Problem dar. Die Anzahl der Spontanmeldungen zu Tierarzneimitteln steigt zwar kontinuierlich an, ist jedoch auch 16 Jahre nach Einführung des Meldesystems noch nicht zufriedenstellend (Ibrahim & Wilke, 2009; Mann & Andrews, 2007). Aus einer Analyse von 37 Studien aus verschiedenen Ländern geht hervor, dass im humanmedizinischen Bereich durchschnittlich nur 6 Prozent aller UAW, die durch intensives Monitoring und Untersuchungen der Patienten eruiert werden konnten, über das jeweilige Spontanmeldesystem angezeigt wurden. Für schwerwiegende UAW lag die Quote bei 20 Prozent (Hazell & Shakir, 2006). Diese Quoten sind auf die veterinärmedizinische Pharmakovigilanz übertragbar (Bukowski & Wartenberg, 1996; Simon, 1999). Abbildung 1 zeigt die Entwicklung der beim BVL eingehenden Spontanmeldungen von 2007 bis 2014. Ein weiterer Nachteil dieses Systems ist, dass es keinen direkten Rückschluss auf Inzidenzen (Verhältnis der Anzahl der UAW zur Zahl der Behandlungen) zulässt und folglich primär einen deskriptiven Charakter besitzt. Auch eine vergleichende Beurteilung von Präparaten ist nicht möglich, da unterschiedliche Meldefrequenzen zu Arzneimitteln von verschiedenen Einflüssen gelenkt werden können und nicht zwingend mit einem erniedrigten bzw. erhöhten Arzneimittelrisiko gleichzusetzen sind (Ibrahim & Wilke, 2009; O'Rourke, 2009). Faktoren, die zu einem erhöhten Meldeaufkommen ohne zugrundeliegendes Sicherheitsrisiko führen können, sind beispielsweise eine erst kürzlich realisierte Markteinführung oder schlicht eine häufige Verwendung des Arzneimittels. Eine weitere Beeinflussung findet durch die zeitliche Nähe des Auftretens erster Symptome zur erstmaligen Anwendung statt. Nebenwirkungen bei Langzeitbehandlungen, die sich erst nach über vier Wochen Anwendung zeigen, werden oftmals nicht mehr mit der Arzneimittelanwendung in Verbindung

gebracht. Überdies erschweren individuelle Erfahrungen mit dem Arzneimittel eine unvoreingenommene Beurteilung und die Beeinflussung der aktiv Beteiligten, beispielsweise durch publizierte Sicherheitsbedenken oder UAW-Fälle, kann zu einer vermehrten Berichtsfrequenz führen (O'Rourke, 2009). Abbildung 2 stellt verschiedene Einflüsse auf die Meldequote von UAWs für ein fiktives Arzneimittel graphisch dar. Trotz der Schwächen des Systems, ist es durch die schnelle Ermittlung bislang unbekannter Nebenwirkungen und der Möglichkeit zum Einsatz statistischer Analysemethoden unbestritten ein sehr effektives Instrument zur schnellen Erkennung von Arzneimittelrisiken (Beach et al., 1998; Rossi et al., 1983; Venning, 1983).



**Abbildung 1: Anzahl der Spontanmeldungen eingegangen beim BVL in den Jahren 2007 bis 2014.** Das Jahr 2014 ist nach den Einsendern der Meldungen aufgeschlüsselt.



**Abbildung 2: Einflüsse auf die Meldequote eines fiktiven Arzneimittels nach Woodward, 2009a und Weber, 1984.**

### 1.3.2.2. Unbedenklichkeitsberichte der pharmazeutischen Unternehmen

Pharmazeutische Unternehmen sind ab dem Zeitpunkt der Zulassung eines Arzneimittels verpflichtet, alle sicherheitsrelevanten Informationen über das Produkt zu sammeln und in regelmäßigen Abständen eine Zusammenfassung und wissenschaftliche Auswertung dieser produktspezifischen Daten bei der zuständigen Zulassungsbehörde einzureichen. Die Erstellungsfrequenz dieser Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSUR) steigt mit dem Alter der Zulassung auf maximal 3 Jahre an, kann jedoch bei Sicherheitsbedenken auch in kürzeren Zeitabständen von der Zulassungsbehörde eingefordert werden. Die gesetzlichen Vorgaben sind entsprechend der Zulassungsart (nationale, gegenseitig anerkannte oder zentrale Zulassung) in § 63h Abs. 5 AMG und Titel III, Kapitel 3, Art. 49 Abs. 3 der VO (EG) Nr. 726/2004 verankert.

Die Berichte müssen für jedes Produkt einzeln angefertigt werden und den aktuellen Stand weltweiter Erfahrungswerte zur Sicherheit des Arzneimittels wiedergeben (Ibrahim & Wilke, 2009; Verpillat & Toumi, 2007). Dies beinhaltet u.a.:

- eine Übersicht aller UAW-Meldungen weltweit, einschließlich Meldungen aus publizierten Fallberichten und Meldungen zu Wirksamkeitsdefiziten, unzureichender Wartezeit, Off-Label-Use, Reaktionen beim Menschen und Umweltprobleme. Zur besseren Inzidenzabschätzung wird zudem die Bekanntgabe des Verkaufsvolumens und einer Abschätzung der behandelten Tiere gefordert.
- den neuesten Stand der Maßnahmen, die aus Sicherheitsgründen von Arzneimittelbehörden weltweit oder dem PU selbst ergriffen wurden.
- eine kritische Evaluierung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Hinblick auf diese neuen oder veränderten Produktinformationen.

Die Daten dienen der Zulassungsbehörde zur Abwägung des Bedarfs weiterer Datenerhebungen durch neue Sicherheitsstudien oder einer Veränderung der Zulassungsbedingungen und/oder der Produktinformation (SPC). Zudem werden die UAW-Fälle in die UAW-Datenbanken aufgenommen und die vollständigen Berichte auch der EMA und den anderen Mitgliedsstaaten zugänglich gemacht (Cornez, 2009; Ibrahim & Wilke, 2009; Volume 9B, 2011).

### **1.3.2.3. Regionale Pharmakovigilanz-Zentren**

Praktizierende Tierärzte sind durch direkte Beobachtungen und ihre fachliche Qualifikation zur detaillierten medizinischen Beschreibung von Verdachtsfällen befähigt. Die Berichte der Tierärzte sind somit ein wichtiger Faktor für ein funktionierendes Spontanmeldesystem. Um den Tierärzten die Relevanz der Pharmakovigilanz zu vergegenwärtigen und somit die Meldequote weiter zu steigern, wurden an den meisten Tierärztlichen Bildungsstätten in Deutschland regionale Pharmakovigilanz-Zentren ins Leben gerufen. Diese bieten den Tierärzten vor Ort einen persönlichen Ansprechpartner zum Thema Arzneimittelsicherheit und erhöhen durch eine regelmäßige, aktive Abfrage und Aufarbeitung von Verdachtsfällen sowohl die Quantität als auch die Qualität der Meldungen. In Kooperation mit den Fakultäten und dem BVL bearbeiten die Leitungen des Zentrums zudem spezielle Fragestellungen zu bestimmten Produkten/Produktgruppen und ermöglicht hierdurch beispielsweise eine verbesserte Inzidenzabschätzung (Woodward, 2009a; Ibrahim & Wilke, 2009).

## **1.4. Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

Die zuständige Behörde überprüft jede eingehende Meldung auf Vollständigkeit und versucht gegebenenfalls relevante fehlende Informationen durch Kontaktaufnahme zur Meldeperson zu ergänzen. Im Anschluss wird auf Grundlage der vorliegenden Informationen der kausale Zusammenhang zwischen dem beobachteten Ereignis und der Arzneimitteltherapie bewertet, alle medizinischen Begriffe zur Beschreibungen des Ereignisses in eine international anerkannte, einheitliche Terminologie überführt und die Einzelmeldung in die Datenbank aufgenommen. Die europaweit einheitliche Klassifizierung des Kausalzusammenhangs und die Verwendung festgelegter Termini schafft die Voraussetzung, die Gesamtheit der Informationen durch datenbankgestützte, statistische Auswertungen aufzubereiten und ermöglicht auf diese Weise ein schnelles Erkennen von Arzneimittelrisiken und Risikofaktoren.

### **1.4.1. Einzelfallbewertung**

Nach elektronischer Erfassung führen die wissenschaftlichen Mitarbeiter der Behörde im ersten Schritt eine Duplikatsprüfung durch. Aufgrund der verschiedenen Meldewege und -personen können voneinander unabhängige Meldungen über das gleiche Ereignis eingehen, beispielsweise durch Berichte von dem behandelnden

Arzt und der betroffenen Person (Cornez, 2009; Ibrahim & Wilke, 2009). Im Anschluss werden im Rahmen der inhaltlichen Beurteilung der Schweregrad der Reaktion bestimmt (schwerwiegende/nicht schwerwiegende Nebenwirkung) und die Kausalität des Zusammenhangs zwischen dem beobachteten Ereignis und der Arzneimittelanwendung anhand folgender Kriterien ermittelt (Ibrahim & Wilke, 2009; Kirsch, 2015; O'Rourke, 2009):

- zeitlicher Zusammenhang (Zeitspanne zwischen der medikamentösen Behandlung und dem Auftreten der Symptome, Verlauf nach dem Absetzen des Arzneimittels oder eingeleiteten Gegenmaßnahmen, erneutes Auftreten nach Reexposition),
- Plausibilität der unerwünschten Wirkung aufgrund des pharmakologisch-toxikologischen Profils des Arzneimittels,
- anatomischer Zusammenhang zwischen der Anwendungsstelle/-art und der Lokalisation/ dem betroffenen Organsystem der unerwünschten Wirkung,
- fachliche Abklärung anderer Ursachen (z. B. Allgemeinzustand des Tieres, Grunderkrankungen, Einnahme weiterer Medikamente),
- Erhärtung der klinischen Plausibilität durch zusätzliche Untersuchungsergebnisse (z. B. Blutuntersuchung, pathologische Befunde)
- Rechercheergebnis zu vergleichbaren Nebenwirkungen,
- Vollständigkeit, Detailgenauigkeit und Zuverlässigkeit der Meldung.

Die Kriterien werden gewichtet und ergeben eine Gesamtkausalität des Falles, die durch das europaweit einheitliche ABON-System klassifiziert wird (Tabelle 2). Um hierbei länderübergreifend ein einheitliches Vorgehen zu gewährleisten, wurde mit der EU-Leitlinie zur Kausalitätsbewertung eine detaillierte Empfehlung veröffentlicht (Recommendation on harmonising the approach to causality assessment for adverse events to veterinary medicinal products, 2013).

Klassifikation	Ein Kausalzusammenhang ist
A	Wahrscheinlich
B	Möglich
O	Nicht beurteilbar (unvollständige Informationen)
O1	Nicht beurteilbar (Angaben nicht schlüssig)
N	Unwahrscheinlich

**Tabelle 2: Kausalitätsbewertung von UAW-Meldungen.**

An die Beurteilung schließen sich administrative Aufgaben an. Die Meldeperson erhält eine Eingangsbestätigung einschließlich der Kausalitätsbewertung und der Verdachtsfall wird in englischer Sprache und anonymisierter Form in die nationalen und internationalen Datenbanken aufgenommen (Kirsch, 2015). Zudem werden alle gemeldeten klinischen Reaktionen, Tierart/-rasse, Dosierung und Applikationsform in eine einheitliche Terminologie überführt. Hervorzuheben ist hierbei das VeDDRA (Veterinary Dictionary for Drug Related Affairs), ein Verzeichnis medizinischer Begriffe, das für die Beschreibung der unerwünschten Arzneimittelreaktion verwendet wird und klinische Symptome durch systematische Einordnung auf vier hierarchischen Ebenen klassifiziert und kodiert. Ein Auszug des VeDDRA-Verzeichnisses und der Klassifizierung einiger Symptome findet sich in Tabelle 3. Die Implementierung der entsprechenden Leitlinien und Verzeichnisse durch die EU und VICH sichert die identische Beschreibung konformer Reaktionen und schafft die Basis für thematische Suchanfragen, summarische Aussagen und die Aufdeckung von Zusammenhängen durch statistische Auswertungen im Rahmen der Nutzen-Risiko-Bewertung (Cornez, 2009; Evans, 2007).

System Organ Class (SOC)	SOC Key	High Level Term (HLT)	HLT Key	Preferred Term (PT)	PT Key	Low Level Term (LLT)	LLT Key
Digestive tract disorders	5	Stomach disorders	38	Emesis	211	Emesis	335
Digestive tract disorders	5	Other digestive tract disorders	35	Diarrhoea	186	Diarrhoea	302
Digestive tract disorders	5	Other digestive tract disorders	35	Diarrhoea	186	Loose stool	304
Systemic disorders	19	General signs or symptoms	154	Lethargy	606	Apathy	1212
Hepato-biliary disorders	9	Hepatic disorders	66	Hepatopathy	308	Elevated ALT	2050

**Tabelle 3: Hierarchische Klassifizierung verschiedener Symptome anhand des VeDDRA-Verzeichnisses (Beispiele).** ALT: Alanin-Aminotransferase.

#### 1.4.2. Signal Detection

Signal Detection ist eine Data-Mining-Methode und bezeichnet die systematische, computergestützte Anwendung statistischer Methoden auf große Datensätze mit dem Ziel, neues Wissen über verborgene Zusammenhänge und Regelmäßigkeiten zu gewinnen (Almenoff et al., 2005; Chen et al., 1996; Pschyrembel, 2016).

In der Veterinärmedizin wird dieses Instrument eingesetzt, um auf Basis von Spontanmeldungen bisher unbekannte, potenzielle Arzneimittelrisiken sowie geänderte Schwere, Ausprägung oder Häufigkeit bekannter Risiken zu identifizieren (Almenoff et al., 2005; EMA, 2015; Evans, 2007; Evans et al., 2001b; Ibrahim, 2013; Ibrahim & Wilke, 2009; O'Rourke, 2009). Voraussetzung zur Auswertbarkeit der Pharmakovigilanz-Datenbanken ist eine einheitliche und strukturierte Form der Spontanmeldungen. Dies ist durch die in verschiedenen Leitlinien harmonisierten Sprachregelungen und Kodierungen bezüglich der Informationen zu den betroffenen Tieren, verwendeten Arzneimitteln, Anwendungsdetails und klinischen Symptomen auf gesamteuropäischer Ebene gegeben. Die regelmäßigen Auswertungen nationaler sowie internationaler Spontanmeldedatenbanken schließen standardmäßig ausschließlich Verdachtsfälle der Kausalität A (wahrscheinlich) und B (möglich) ein, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen. Neben den nationalen Datenbanken bietet die von der EMA betriebene EudraVigilance Veterinary (EVVet)-Datenbank den Arzneimittelbehörden der EU-Mitgliedsstaaten Zugriff auf eine Vielzahl weltweiter Spontanmeldungen und ermöglicht durch diesen umfangreichen Datenpool eine effiziente Risikodetektion mittels elektronisch gestützter Abfragetools (EVVet Data Warehouse) (Ibrahim & Wilke, 2009; Wedel & Wilke, 2008; Woodward, 2009b).

Das Prinzip der Signal Detection beruht auf der Überlegung, dass eine von einem bestimmten Arzneimittel spezifisch verursachte UAW im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel häufiger auftritt und gemeldet wird als im Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln. Hierbei stützt sich die Methode ausschließlich auf den Vergleich von Meldefrequenzen innerhalb der jeweiligen Datenbank und identifiziert mittels Disproportionalitätsanalyse diejenigen Arzneimittel-UAW-Kombinationen, die im definierten Zeitraum und relativ zu den restlichen Daten eine überproportionale Meldefrequenz aufweisen (Almenoff et al., 2005; Almenoff et al., 2003; Bate & Evans, 2009; EMA, 2015; Evans, 2007; Evans et al., 2001b; Ibrahim, 2013). Diese Kombinationen werden als Signale ausgegeben. Aufgrund der Berücksichtigung rein quantitativer Aspekte sind die generierten Signale als Hypothesen zu betrachten, die auf einen möglichen kausalen Zusammenhang oder einen neuen Aspekt eines bereits bekannten Zusammenhangs zwischen einem Arzneimittel und einem Ereignis hinweisen (Almenoff et al., 2005; EMA, 2015; Evans, 2007; Volume 9B, 2011; WHO, 2002). Sie stellen keinen



gesicherten Indikator für ein bestehendes Arzneimittelrisiko dar, der sofortige Kommunikation oder regulatorisches Handeln erfordert, sondern eine Hilfestellung zur gezielten Fokussierung der Analysten auf potenzielle Gefahren (Bate & Evans, 2009). Um Fehlinterpretationen, insbesondere falsch positive Signale, zu vermeiden, müssen die Signale durch sorgfältige wissenschaftliche Aufarbeitung verifiziert oder falsifiziert werden (Almenoff et al., 2005; Bate & Evans, 2009; Evans, 2007; Hagemann, 2007; Ibrahim & Wilke, 2009). Aus diesem Grund schließen sich an den Prozess der Signaldetektion die Validierung (Kausalitätsprüfung der Einzelfallmeldungen) und Evaluation (wissenschaftliche Aufarbeitung des ursächlichen Zusammenhangs zwischen Arzneimittel und UAW anhand pharmakologischer, klinischer und epidemiologischer Daten) des Signals durch qualifiziertes medizinisches Fachpersonal der Behörden an (EMA, 2015; O'Rourke, 2009; Volume 9B, 2011). Falsch positive Signale entstehen beispielsweise durch die gehäufte Meldung einer Ereignis-Arzneimittel-Kombination, bei der das Ereignis auf die behandelte Erkrankung selbst zurückzuführen ist und nicht durch die Behandlung ausgelöst wurde. In diesem Fall ist das Ereignis den pathologischen Vorgängen der Erkrankung zuzuordnen und kein kausaler Zusammenhang zwischen dem Ereignis und dem Arzneimittel belegbar. Je nach klinischer Bedeutsamkeit (Schweregrad, Frequenz, Reversibilität und Präventabilität des Risikos) werden Signale bereits vor oder erst nach ihrer Verifizierung an die anderen Mitgliedsstaaten kommuniziert und Handlungsempfehlungen zur Risikominimierung erarbeitet und weitergegeben (EMA, 2015; Volume 9B, 2011).

Durch den Verzicht auf externe Daten, wie Verkaufszahlen oder Abschätzung der exponierten Population, ermöglicht die Analyse keine Rückschlüsse auf epidemiologische Kennzahlen (z. B. die Inzidenz der UAW). Dieses Vorgehen erhöht im Gegenzug jedoch die Validität der Methode, da diese Daten meist auf Schätzwerten beruhen und nur annähernd präzise Informationen liefern können. Ein weiterer Vorteil ist, dass Verzerrungen einzelner Meldequoten (selektives Under-/Over-Reporting) nur geringfügig zur Entstehung falsch positiver oder falsch negativer Signale beitragen, da diese Verfälschungen gleichartig auf die gesamte Datenbank zutreffen und das Ergebnis der Disproportionalitätsanalyse nicht beeinflussen (Evans, 2007).

Zur Ermittlung der Meldequoten und Prüfung auf Disproportionalität existieren verschiedene gebräuchliche Berechnungsmethoden, wie die Proportional Report-

ing Ratio (PRR), die Reporting Odds Ratio (ROR) oder die Bayesian-Methode (Almenoff et al., 2007). Alle Verfahren beruhen auf dem mathematischen Prinzip, den Anteil der Meldungen einer spezifischen Arzneimittel-UAW-Kombination mit dem Anteil der Meldungen dieser UAW bei allen anderen Arzneimitteln zu vergleichen (EMA, 2015; Evans, 2007; Evans et al., 2001b). Die Kalkulation erfolgt anhand folgender Vierfeldertafel:

Anzahl der Meldungen	Meldungen mit spezifischer UAW	Meldungen ohne spezifische UAW	Gesamt
Untersuchtes Arzneimittel	a	b	a + b
Alle anderen Arzneimittel	c	d	c + d
Gesamt	a + c	b + d	a + b + c + d

**Tabelle 4: Vierfeldertafel als Berechnungsgrundlage des Signal Detection.**

Innerhalb der EVVet Datenbank erfolgt die routinemäßige Signalgenerierung mittels Berechnung der Proportional Reporting Ratio (PRR). Diese Maßzahl beschreibt die Stärke des statistischen Zusammenhanges zwischen dem Risikofaktor (Arzneimittel) und dem Ereignis (UAW). Ein Wert von 1 bedeutet eine gleichmäßige, proportionale Verteilung der UAW zwischen dem untersuchten Arzneimittel und allen anderen Arzneimitteln. Werte  $>1$  signalisieren eine disproportionale Verteilung und es gilt, dass die Stärke des statistischen Zusammenhanges mit zunehmenden PRR-Werten ansteigt. Als Maß für die Verlässlichkeit des statistischen Zusammenhanges wird zudem das 95-prozentige Konfidenzintervall des PRR-Wertes berechnet. Als gleichwertige Alternative kann ersatzweise der Chi-Quadrat-Test durchgeführt werden. Die Signalgenerierung erfolgt ab Überschreitung vordefinierter Schwellenwerte. Diese Grenzwerte filtern nicht nur die Kombinationen mit disproportionaler Meldequote heraus, sondern erhöhen zudem die Sensitivität der Analyse indem sie das Auftreten falsch positiver Signale vermindert (EMA, 2015; Evans, 2007; Evans et al., 2001b). Tabelle 5 gibt eine Übersicht der Berechnungsmethoden und der Schwellenwerte des Signal Detection.

	<b>Berechnung</b> (anhand Vierfeldertafel Tabelle 4)	<b>Schwellenwert zur Signalgenerierung</b>
<i>Proportional Reporting Ratio (PRR)</i>	$PRR = \frac{a/a+b}{c/c+d}$	$PRR \geq 2$
<i>95-prozentiges Konfidenzintervall PRR</i>	$PRR(-) = e^{\frac{Ln(PRR) - 1,96 \sqrt{\frac{b}{a(a+b)} + \frac{d}{c(c+d)}}}{1}}$ $PRR(+) = e^{\frac{Ln(PRR) + 1,96 \sqrt{\frac{b}{a(a+b)} + \frac{d}{c(c+d)}}}{1}}$	$PRR(-) > 1$ (untere Grenze)
$\chi^2$	$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 \times (a + b + c + d - 1)}{(a + b) \times (c + d) \times (a + c) \times (b + d)}$	$\chi^2 > 3,84$
<i>Anzahl der Einzelfallmeldungen</i>		$n \geq 3$

**Tabelle 5: Berechnungsmethoden und Schwellenwerte Signal Detection nach EMA, 2015.**

Die Berechnung der PRR hat sich als Früherkennungssystem von Arzneimittelrisiken bewährt (Evans et al., 2001b). Mögliche Szenarien, in denen diese Berechnungsmethode Schwachstellen aufweist und die zugehörigen Lösungsansätze sind in Tabelle 6 dargestellt (Bate & Evans, 2009; EMA, 2015; Evans, 2007; Evans et al., 2001b). Neben den standardisierten Suchanfragen besteht ergänzend die Möglichkeit weitere spezielle Algorithmen anzuwenden und die Abfrage entsprechend der individuellen Situation zu modifizieren. Beispielsweise kann der Vergleich auf Produktklassen oder Indikationsfelder eingeschränkt werden, die zeitliche Entwicklung der PRR-Werte betrachtet werden sowie die Ausgabe bisher nicht in Erscheinung getretener Arzneimittel-UAW-Kombinationen unabhängig ihres PRR-Wertes oder der Kausalität der Einzelfälle erfolgen. Zudem können die Ergebnisse nach Risikogruppen, wie z. B. Alter, Geschlecht, Rassen oder Co-Medikationen, aufbereitet werden. Erst die Betrachtung der einzelnen Risikogruppen für sich ermöglicht in bestimmten Fällen eine Signalgenerierung und die Aufdeckung komplexer Zusammenhänge, die zur Entstehung von Arzneimittelrisiken beitragen, wie beispielsweise rassespezifische Reaktionen oder Arzneimittel-Interaktionen (Almenoff et al., 2005; Almenoff et al., 2007; Bate & Evans, 2009; Ibrahim, 2013; Ibrahim & Wilke, 2009; Wedel & Wilke, 2008).

Szenario	Analyse	Effekt	Lösung
<p><math>c = 0</math></p> <p>(spezifische UAW im Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln nicht gemeldet)</p>	Kombination eines Arzneimittels im Zusammenhang mit dieser spezifischen UAW	<p>PRR nicht berechenbar, da Nenner = 0.</p> $PRR = \frac{a/b}{c/c+d}$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Den Wert von c anhand „aller Arzneimittel“ anstelle „andere Arzneimittel“ ermitteln (<math>c \neq 0</math>, <math>c=a</math>).</li> <li>2) Die Auswertung des klinischen Symptoms auf einer höheren Ebene der VeDDRA-Terminologie durchführen. Bsp.: anstelle der PT-Kodierung „Emesis“ die HLT-Ebene „Emesis“ wählen</li> </ol>
<p>c sehr niedrig</p> <p>(spezifische UAW im Zusammenhang mit anderen Arzneimitteln sehr selten gemeldet)</p>	Kombination eines Arzneimittels im Zusammenhang mit dieser spezifischen UAW	<p>Sehr hohe PRR-Werte, da der Wert des Nenners sehr niedrig ist.</p> $PRR = \frac{a/b}{c/c+d}$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Die Auswertung des klinischen Symptoms auf einer höheren Ebene der VeDDRA-Terminologie durchführen. Bsp.: anstelle der PT-Kodierung „Emesis“ die HLT-Ebene „Emesis“ wählen</li> </ol>
<p>Sehr hohe Meldequote einer spezifischen UAW im Zusammenhang mit einem Arzneimittel</p> <p>Bsp.: Emesis bei NSAIDs</p>	Analyse anderer UAW-Kombinationen im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel	<p>PRR-Werte anderer UAW-Kombinationen mit diesem Arzneimittel werden vermindert, da der hohe b-Wert den Zähler verringert.</p> $PRR = \frac{a/a+b}{c/c+d}$ <p>Bsp.: Das auffällige Signal für Emesis reduziert die Signalstärke aller anderen UAW im Zusammenhang mit NSAIDs</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Handelt es sich um eine UAW, die für die Produktklasse oder Arzneimittel des gleichen Indikationsgebietes typisch ist, kann die Produktklasse bzw. das Indikationsfeld unter sich ausgewertet werden. Die hierbei generierten PRR-Werte zeigen, ob eine bessere oder schlechtere Verträglichkeit vorliegt.</li> <li>2) Spezifische UAW aus der Analyse dieser Arzneimittel ausschließen.</li> </ol>

Szenario	Analyse	Effekt	Lösung
<p>Sehr hohe Meldequote einer spezifischen UAW im Zusammenhang mit einem Arzneimittel</p> <p><i>Bsp.: Gastrointestinale Ulzera bei NSAIDs</i></p>	<p>Analyse dieser spezifischen UAW in der Kombination mit anderen Arzneimitteln</p>	<p>Kombinationen dieser spezifischen UAW mit anderen Arzneimitteln werden nur schwer als Signal erkannt. Die PRR-Werte werden reduziert, da der hohe c-Wert den Nenner erhöht.</p> $PRR = \frac{a/a+b}{c/c+d}$ <p><i>Bsp.: um mittels PRR ein Signal für gastrointestinale Ulzera zu detektieren, muss die Meldequote ein vergleichbares Level zu jener der NSAIDs erreichen.</i></p>	<p>1) Das Arzneimittel bzw. die Produktklasse, zu der die UAW gehäuft gemeldet wird, aus der Analyse herausnehmen.</p>

**Tabelle 6: Kritische Szenarien und Lösungsansätze bei der Signalgenerierung mittels PRR-Wert nach Bate & Evans, 2009; EMA, 2005; Evans, 2007 und Evans, 2001.** Die hervorgehobenen Bereiche stellen die kritischen Stellen der Berechnungen dar, die über die Lösungsvorschläge verbessert bzw. aufgelöst werden können.

### **1.4.3. Nutzen-Risiko-Bewertung eines Arzneimittels**

Die Nutzen-Risiko-Bewertung eines Präparates ist ein komplexer Prozess, der die Nutzen und die Risiken, die sich aus der Anwendung eines Tierarzneimittels für die Gesundheit des Menschen, des Tieres oder für die Umwelt ergeben, gegenüberstellt und unter Abwägung verschiedener Faktoren vergleichend beurteilt. Die Einschätzung wird im Rahmen der Zulassungsverfahren von Arzneimitteln auf Grundlage aller verfügbaren wissenschaftlichen Daten durchgeführt und im Anschluss durch die Ergänzung von Informationen aus den PSUR-Berichten und der Pharmakovigilanz regelmäßig aktualisiert (Ibrahim & Wilke, 2009). Ein positives Verhältnis des therapeutischen Nutzens gegenüber den Risiken eines Arzneimittels ist von zentraler Bedeutung für die Entscheidung über die Zulassung des Präparates und soll gewährleisten, dass sich nur sichere und wirksame Produkte von angemessener Qualität auf dem Markt befinden. Ergeben sich Hinweise auf eine negative Entwicklung des Verhältnisses, ermöglicht diese Analyse den Behörden ein schnelles Ergreifen geeigneter regulatorischer Maßnahmen zur Risikominimierung. Die Verpflichtung zur wissenschaftlichen Nutzen-Risiko-Bewertung durch den Hersteller und die Behörden sowie die Legitimation der behördlichen Maßnahmen im Falle einer negativen Bewertung ist auf nationaler und auf EU-Ebene gesetzlich verankert (AMG, 2005; RL 2001/82/EG, 2001). Zudem wurde durch die EMA eine Leitlinie zur Erstellung der Bilanz für Tierarzneimittel herausgegeben (EMA, 2009).

Die Evaluation wird für jede Darreichungsform, Zieltierart und Indikation des Produktes separat durchgeführt und zusätzlich nach Patientengruppen und spezifischen Risikofaktoren gegliedert (EMA, 2009; Hahn, 2013; Victor, 1990). Im ersten Schritt erfolgt die Beurteilung des Nutzens, der entsprechend des vom Hersteller reklamierten Verwendungszwecks therapeutischer, zootechnischer oder diagnostischer Natur sein kann. Ein therapeutischer Nutzen kann neben der Heilung oder Linderung einer Erkrankung auch durch die Verbesserung der Lebensqualität durch Minderung der Krankheitssymptome, die Verlängerung der Lebenserwartung und Erhöhung der Überlebensrate gegeben sein. Zusätzlich können Faktoren wie eine gute Palatabilität oder Compliance der Besitzer positiv einfließen (Beechinor, 2013; EMA, 2009; Hahn, 2013). Belegt die Auswertung klinischer Vergleichsstudien einen indikationsspezifischen Nutzen, schließt sich die Risikoanalyse an. Hierbei werden anhand der wissenschaftlichen Daten alle potenziellen

Gefahren identifiziert, separat charakterisiert und zur präzisen Abschätzung des Risikos die Eintrittswahrscheinlichkeit mit dem Ausmaß des möglichen Schadens verbunden (EMA, 2009; Victor, 1990). Im letzten Schritt der Risikoanalyse werden alle Maßnahmen erörtert, die zu einer Verminderung der festgestellten Risiken beitragen und bereits durch den Hersteller implementiert wurden bzw. durch behördliche Auflagen festgesetzt werden können. Diese üben, entsprechend ihres Wirkungsgrades, einen positiven Effekt auf die Beurteilung des Arzneimittelrisikos aus (Beechinor, 2013; EMA, 2009; Hahn, 2013). Die abschließende Gesamtbewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfordert darüber hinaus die Erwägung eines annehmbaren Risikos in Abhängigkeit zur Zielkrankheit und zum therapeutischen Nutzen des Präparates. Hierfür werden die Risiken und der Nutzen der Behandlung dem Krankheitsverlauf ohne bzw. mit vergleichbaren Therapiealternativen gegenübergestellt und ein höheres Risikopotenzial mit steigender Effektivität des Arzneimittels und Schwere der Erkrankung akzeptiert (EMA, 2009; Hahn, 2013; Ibrahim, 2013).

Diese kontinuierliche und wissenschaftlich fundierte Prüfung auf ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis gewährleistet im Allgemeinen ein vertretbares Risiko relativ zum therapeutischen Nutzen der zugelassenen Arzneimittel. Aufgrund der vornehmlich auf statistischen Wahrscheinlichkeiten beruhenden Bewertung kann die Evaluation lediglich eine Basis, jedoch keinen Ersatz für eine individuelle Therapieentscheidung unter Abwägung der spezifischen Risiken und Nutzen für den einzelnen Patienten bieten (Victor, 1990).

### **1.5. Maßnahmen zur Risikoabwehr**

Resultieren aus den Ergebnissen des Signal Detection oder auf Grundlage der Nutzen-Risiko-Bewertung Bedenken bezüglich der Sicherheit, Wirksamkeit oder Qualität eines Arzneimittels, stehen der zuständigen Behörde diverse Verfahrensmöglichkeiten zur Verfügung (Kirsch, 2015). Unter Abwägung der Stichhaltigkeit, Dringlichkeit und des Schweregrades des mit einem Arzneimittel assoziierten Risikos reichen die Optionen von einem intensiveren Monitoring über die Anordnung neuer Sicherheitsstudien bis hin zur Änderung der Zulassung oder der Zulassungsbedingungen des Arzneimittels (Grein, 2009; Ibrahim & Wilke, 2009). Ziel aller regulatorischen Maßnahmen ist die Beseitigung direkter und indirekter Gefährdungen für die Gesundheit von Mensch, Tier oder der Umwelt sowie die Verhütung bzw. Verminderung des Arzneimittelrisikos in der Zukunft (AMG,

2005; BVL, 2016a; Ibrahim & Wilke, 2009).

Die Bemächtigung und Verpflichtung der zuständigen Behörde zur Einleitung und Koordination aller geeigneten risikomindernden Maßnahmen ist entsprechend der Zulassung des Arzneimittels auf europäischer und nationaler Ebene gegeben. Der rechtliche Rahmen für zentral zugelassene Arzneimittel ist in der VO (EG) 726/2004 und VO (EG) Nr. 1234/2008 verankert. Für Arzneimittel mit nationaler Zulassung in Deutschland bilden §§ 30, 62 und 69 des AMG und die Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan) nach § 63 AMG die gesetzliche Basis. Zugleich setzen diese innerstaatlichen Bestimmungen auch die in RL 2001/82/EG geforderten nationalen Entscheidungs- und Handlungsbefugnisse zur Risikominimierung von Arzneimittelrisiken in deutsches Bundesrecht um.

Bei Hinweisen auf ein mögliches Risiko, das mit einem Tierarzneimittel nationaler Zulassung in Deutschland verbunden ist, obliegt die Zuständigkeit zur Gefahrenabwehr dem BVL. Als rechtliches Instrument kommt das in der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift nach § 63 AMG beschriebene Stufenplanverfahren zur Anwendung. Dieses definiert neben den Details zum Ablauf und den zu ergreifenden Maßnahmen auch die Informationswege und -mittel. Zudem setzt es die Kooperation der zuständigen Behörde mit dem betroffenen PU fest und weist, falls erforderlich, die Zusammenarbeit mit den Landesgesundheits- und Veterinärbehörden der Bundesländer, zuständigen Bundesministerien, den Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe und der EMA, nationale Arzneimittelbehörden anderer Länder, Verbänden der pharmazeutischen Industrie sowie den Dienststellen der WHO, OIE und VICH an (AMG, 2005; BVL, 2016a; Ibrahim & Wilke, 2009; Kirsch, 2015; Verwaltungsvorschrift nach §63 AMG, 2005; Wedel & Wilke, 2008). Die Bezeichnung des Stufenplanverfahrens begründet sich durch die Unterteilung in zwei Gefahrenstufen, die entsprechend der Stichhaltigkeit des Verdachts zur Anwendung kommen (Ibrahim & Wilke, 2009; Kirsch, 2015; Wedel & Wilke, 2008).

Zur Einleitung eines Verfahrens der Gefahrenstufe I genügt die Vermutung eines potenziellen Risikos auf Grundlage der vorliegenden Informationen (Ibrahim & Wilke, 2009; Kirsch, 2015; Wedel & Wilke, 2008). In einem ersten Schritt unterrichtet die Behörde das betroffene PU sowie alle betroffenen Stellen und Behörden über die Verfahrenseröffnung. Ist das Arzneimittelrisiko auch für andere Mit-



gliedsstaaten der EU relevant, übermittelt das BVL den Verdacht und aktuellen Stand des Verfahrens über das von der EMA betriebene Non Urgent Information System (Wedel & Wilke, 2008). In Form einer schriftlichen Anhörung folgt ein Informationsaustausch mit dem PU. Dieser dient insbesondere der Eruiierung des ursächlichen Zusammenhangs zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel sowie der Abschätzung des Gefährdungspotenzials. Hierzu werden auch epidemiologische Kennzahlen unter Zuhilfenahme der Absatzmengen kalkuliert. Beseitigt das neue Erkenntnismaterial den Verdacht auf einen plausiblen Zusammenhang, wird das Verfahren eingestellt. Erhärten bzw. bestätigen die eingeholten Informationen die Vermutung, tritt das Verfahren in Stufe II ein. Um dies abzuwenden, kann das PU auf freiwilliger Basis und in Absprache mit der Behörde risikomindernde Maßnahmen ergreifen. Erweisen sich diese als geeignet, wird das Verfahren geschlossen (BVL, 2016a; Ibrahim & Wilke, 2009; Verwaltungsvorschrift nach §63 AMG, 2005).

Die Initiierung eines Stufenplanverfahrens der Gefahrenstufe II folgt auf ein Verfahren der Stufe I oder kann bei hinreichend begründetem Anfangsverdacht einer Gesundheitsgefährdung von Mensch oder Tier direkt eröffnet werden (BVL, 2016a). Das PU wird über die aktuelle Sachlage informiert und schriftlich oder in Form einer öffentlichen Sondersitzung über konkrete Maßnahmen angehört, die nach Einschätzung der Behörde zur Risikominimierung geeignet und erforderlich sind. Falls die Notwendigkeit besteht, können hierzu externe Sachverständige hinzugezogen werden (Ibrahim & Wilke, 2009; Kirsch, 2015; Verwaltungsvorschrift nach §63 AMG, 2005; Wedel & Wilke, 2008). Implementiert das PU die von der Behörde vorgesehenen Maßnahmen innerhalb einer vereinbarten Frist und erweisen sich diese als effektiv, schließt die Behörde das Verfahren. Kommt das Unternehmen den Forderungen nicht nach, werden die bereits angekündigten Maßnahmen durch einen Bescheid angeordnet und die Umsetzung nötigenfalls mithilfe von Rechtsmitteln erwirkt.

Bei Gefahr im Vollzug ist das BVL zudem befugt, vorläufige Maßnahmen mit sofortiger Wirkung ohne eine Anhörung des PU durchzusetzen (vgl. Art. 22 VO (EG) 1234/2008; § 69 AMG 2005). Ziel dieser Sofortmaßnahmen ist die unverzügliche Abwehr gesundheitlicher Gefährdungen für Mensch und Tier. Parallel erfolgt die Verständigung des PU und Eröffnung eines ordnungsgemäßen Stufenplanverfahrens, um den Sachverhalt aufzuarbeiten und gegebenenfalls endgültige

Maßnahmen festzulegen. Im Hinblick auf den internationalen Vertrieb vieler Arzneimittel liegt der Fokus in diesem Fall zudem auf einer schnellen und effizienten Kommunikation der Gefahr sowie den bereits eingeleiteten und einzuleitenden Gegenmaßnahmen (Ibrahim & Wilke, 2009; Kirsch, 2015; Wedel & Wilke, 2008). Zu diesem Zweck betreibt die EMA ein Schnellwarnsystem (Rapid Alert System, RA), das europaweit den frühzeitigen Informationsaustausch zwischen allen zuständigen Behörden der EU-Mitgliedsstaaten und Institutionen der EU gewährleistet (Kirsch, 2015; Woodward, 2009a). Anwendung findet diese Entscheidungsbefugnis beispielsweise bei bedenklichen Qualitätsdefiziten aufgrund Kontamination einer Arzneimittelcharge oder bei hinreichendem Verdacht auf eine schwerwiegende Nebenwirkung (Kirsch, 2015).

Um auf mögliche Risiken gezielt reagieren zu können, erfolgt eine auf den Einzelfall bezogene, differenzierte Auswahl von Maßnahmen aus dem folgenden Katalog (Grein, 2009; Ibrahim, 2013; Ibrahim & Wilke, 2009; Kirsch, 2015; Verwaltungsvorschrift nach §63 AMG, 2005):

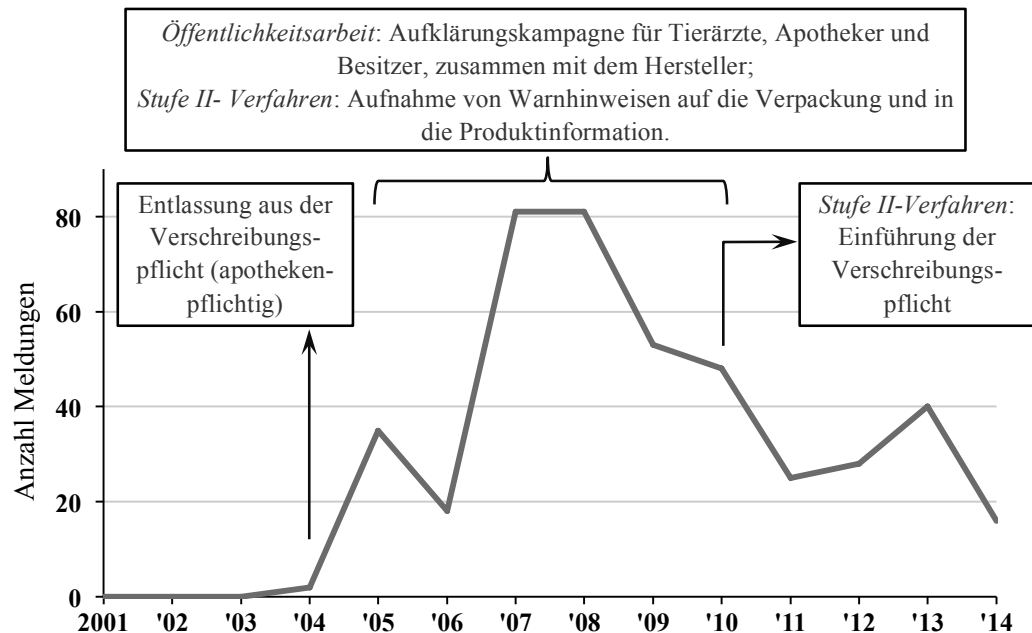
- Intensiveres Monitoring des Arzneimittels, gegebenenfalls durch Anordnung von Beobachtungsstudien oder Vergabe von Forschungsaufträgen,
- Änderung der Produktinformation (Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Gegenanzeigen, Wechselwirkungen, Anwendungsempfehlungen),
- Änderung der Zulassungsbedingungen (Einschränkungen der Indikation, Zieltierarten, Applikationsart, empfohlener Dosierung oder maximaler Anwendungsdauer),
- Ausweitung der Apothekenpflicht bzw. Unterstellung unter die Verschreibungspflicht,
- Beschränkung der Anwendung auf den Tierarzt zur Erhöhung der Anwendersicherheit,
- Maßnahmen im Bereich der Kontrollmechanismen bei der Herstellung,
- Chargenrückruf,
- Ruhen oder Widerruf der Zulassung,
- Information der Öffentlichkeit.

Die Weitergabe der festgelegten Maßnahmen an medizinisches Fachpersonal sowie an nationale Stellen und Einrichtungen, die diese Informationen zur Ausführung ihrer Aufgaben benötigen, obliegt der zuständigen nationalen Arzneimittelbehörde (BVL, 2016a; Verwaltungsvorschrift nach §63 AMG, 2005). Hierzu wird

in den meisten Fällen der Weg über die Mitteilungsblätter der Kammern und Berufsverbände gewählt. Die Information der Öffentlichkeit über Risiken und Maßnahmenbeschlüsse liegt im Ermessen der Behörde. Bei Änderungen des Zulassungsstatus und Rückruf einer Charge muss jedoch gemäß § 34 AMG eine Mitteilung im Bundesanzeiger erfolgen (AMG, 2005). Warnungen über akute Risiken werden zum Zweck einer möglichst schnellen Verbreitung auf den Internetportalen der Behörde veröffentlicht (BVL, 2016a). Einen weiteren Informationskanal nutzt das BVL in Form von Publikationen in Fachzeitschriften und den Mitteilungsblättern der Kammern, die über den aktuellen Stand laufender Verfahren informieren. Auf diesem Weg kann auf mögliche Gefahren hingewiesen, die Beobachtung der entsprechenden Arzneimittel erhöht und die Tierärzteschaft zugleich für die Bedeutung der Pharmakovigilanz sensibilisiert werden.

Für zentral zugelassene Arzneimittel liegt die Zuständigkeit zur Aufarbeitung von Arzneimittelrisiken und Festlegung notwendiger Maßnahmen bei der Europäischen Kommission. Gemäß VO (EG) 726/2004 Titel III Kapitel 2 Art. 45 und Kapitel 3 Art. 47 erstellt der Ausschuss für Tierarzneimittel im Auftrag der Kommission ein Gutachten zur Prüfung des Verdachts und Ausarbeitung zweckdienlicher Maßnahmen. Unter Beachtung der Dringlichkeit gibt die Kommission hierzu eine Frist vor und fordert nach Möglichkeit zudem eine Stellungnahme und weitere Daten von dem jeweiligen PU ein. Auf Grundlage dieses Gutachtens trifft die Kommission eine Entscheidung über die weitere Vorgehensweise. Sollte das Gutachten die Vermutung bestätigen, eröffnet die Kommission ein Verfahren gemäß Art. 87 (3) Kapitel 3 Titel IV der VO (EG) 726/2004, das innerhalb von maximal sechs Monaten die erforderlichen Maßnahmen und Änderungen festlegt. Besteht die Notwendigkeit zur unverzüglichen Risikoabwehr, ist die Kommission befugt, neben der Verfahrenseröffnung vorläufige Maßnahmen mit sofortiger Wirkung anzuordnen (vgl. VO (EG) 726/2004 Titel III Kapitel 2 Art. 45; VO (EG) 1234/2008 Kapitel IV Art. 22 (2) und Art. 24 (5)). Die zur Verfügung stehenden Maßnahmen entsprechen den Optionen auf nationaler Ebene. Die EU-Regularien für zentral zugelassene Arzneimittel ermächtigen zudem die EU-Mitgliedsstaaten, bei akuten gesundheitlichen Gefährdungen eigenmächtig Sofortmaßnahmen innerhalb ihres Hoheitsgebietes zu ergreifen, vorausgesetzt die Kommission und die EMA werden unverzüglich über die Gründe und Entscheidungen unterrichtet (vgl. VO (EG) 726/2004 Titel III Kapitel 2 Art. 45). Die wei-

tere Prüfung und Festlegung endgültiger Maßnahmen ist wiederum Aufgabe der Kommission. Die nachfolgende Abbildung 3 und Tabelle 7 skizzieren anhand von Beispielen den Ablauf verschiedener Stufenplanverfahren, die Aufarbeitung der Risiken und die Festlegung geeigneter Maßnahmen.



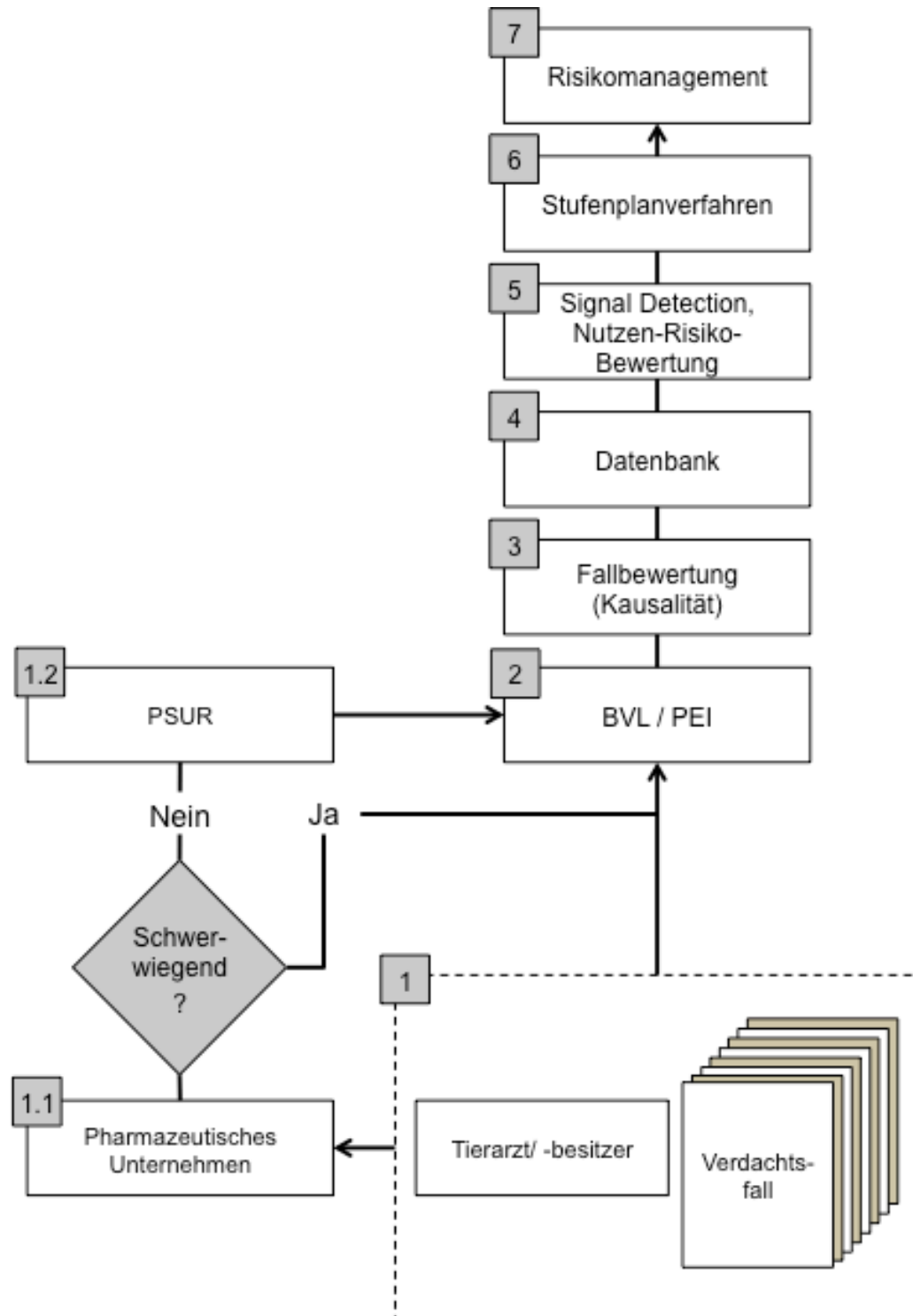
**Abbildung 3:** Anzahl der Spontanmeldungen und Verlauf der Maßnahmen aufgrund des Risikos von Intoxikationen der Katze durch Off-Label-Anwendungen des Wirkstoffs Permethrin (Matthey, 2010; Wedel, 2014; Wedel & Wilke, 2008). Eigene Darstellung.

Arzneimittel	<b>Verdacht,</b> <b>Gefahrenstufe und Maßnahmen</b> <i>(eigenverantwortlich durch PU oder behördliche Beschlüsse),</i> <b>Fazit</b>
Augentropfen mit der Wirkstoffkombination Dexamethason und Gentamicin	<p>Verdacht auf ein erhöhtes Risiko folgender Nebenwirkungen durch erhöhte Meldefrequenz bei Hund, Katze, Hase: hochgradige Konjunktivitis, Keratitis, Hornhautulzera.</p> <p><i>Verfahren der Gefahrenstufe I:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Beschränkung der Anwendung auf Patienten mit intakter Hornhaut</i></li> <li>- <i>Beschränkung der maximalen Behandlungsdauer</i></li> <li>- <i>Aufnahme entsprechender Warnhinweise in die Packungsbeilage und die Produktinformation</i></li> </ul> <p>→ Danach keine Meldungen mehr eingegangen.</p>
Tetrachlorvinphosphohaltige Antiparasitika (Halsband für Hund, Katze)	<p><i>In-vitro</i> Studien ließen den Verdacht aufkommen, dass der Wirkstoff beim Anwender (Mensch) und der Zieltierart mutagene und karzinogene Wirkungen aufweist.</p> <p><i>Verfahren der Gefahrenstufe II:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Rufen der Zulassung</i></li> <li>- <i>Anordnung einer in-vivo Studie</i></li> </ul> <p>→ Keine Bestätigung des Verdachts, Aufhebung der Maßnahmen.</p>
Tetracyclin Injektionslösung	<p>Bedenken aufgrund der Ergebnisse des Resistenz-Monitoring-Programms des BVL.</p> <p><i>Verfahren der Gefahrenstufe II:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Prophylaktischer Einsatz als Indikation widerrufen</i></li> <li>- <i>Bei der Vermutung einer Infektion mit den Keimen Escherichia coli oder Salmonella typhimurium: Forderung eines Antibiotogramms zur Prüfung der Sensibilität</i></li> </ul> <p>→ Weitere Beobachtung notwendig.</p>
Fluorochinol-haltige Antiinfektiva zur Anwendung bei Geflügel	<p>Bedenken aufgrund der Ergebnisse des Resistenz-Monitoring-Programms des BVL.</p> <p><i>Verfahren der Gefahrenstufe II:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Beschränkung des Anwendungsgebietes auf schwerwiegende Infektionen und nur als Arzneimittel zweiter Wahl nach Therapieversagen eines anderen Antiinfektivs</i></li> <li>- <i>Forderung eines Antibiotogramms zur Prüfung der Sensitivität</i></li> </ul> <p>→ Weitere Beobachtung notwendig.</p>

**Tabelle 7: Verlauf verschiedener Stufenplanverfahren, die vom BVL initiiert wurden (Ibrahim & Wilke, 2009).** Eigene Darstellung.

## 1.6. Übersicht Pharmakovigilanz

Zusammengefasst lassen sich die in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Abläufe des Pharmakovigilanz-Systems wie in Abbildung 4 darstellen.



**Abbildung 4: Ablauf der Pharmakovigilanz im Überblick.** PSUR = Periodic Safety Update Report; BVL = Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, zuständig für Tierarzneimittel; PEI = Paul-Ehrlich-Institut, zuständig für Tierimpfstoffe. Eigene Darstellung.

## 2. COX-2-Inhibitoren

COX-2-Inhibitoren (Coxibe) zählen zur Arzneimittelklasse der nichtsteroidalen Antiphlogistika (Englisch: non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) und stellen die jüngste Untergruppe dieser Klasse dar.

Allen Wirkstoffen der NSAIDs ist eine schmerzlindernde, entzündungshemmende und fiebersenkende Wirkung gemein. Auf molekularer Ebene erzielen NSAIDs diese Effekte durch eine Hemmung der Cyclooxygenase (COX), die auch als Prostaglandin-H<sub>2</sub>-Synthase (PGHS) bezeichnet wird. Als Schlüsselenzym der Prostanoid-Biosynthese bedingt die Blockade der COX eine verringerte Bildung von Prostaglandinen auf eine Gewebeschädigung hin und vermindert auf diese Weise die Entstehung von Schmerz, Entzündung und Fieber. Neben ihrer pathophysiologischen Bedeutung sind Prostaglandine jedoch auch an der Regulation vielfältiger physiologischer Körperfunktionen beteiligt. Die erwünschte therapeutische Wirkung der NSAIDs geht daher unweigerlich auch mit der Ausbildung inhärenter Nebenwirkungen einher.

Trotz des Risikos für unerwünschte Wirkungen entwickelten sich die NSAIDs seit der Einführung von Aspirin<sup>®</sup> zu Beginn des 20. Jahrhunderts zu den am meisten eingesetzten Arzneimitteln weltweit. Sowohl in Human- als auch Veterinärmedizin gelten sie als Mittel der Wahl bei der symptomatischen Behandlung akuter Schmerz- und Entzündungszustände unterschiedlichster Genese. Die Ausbildung unerwünschter Wirkungen war jedoch von Beginn an Anlass, besser verträgliche Wirkstoffe oder Arzneimittelzubereitungen zu entwickeln. Die Entdeckung einer zweiten Isoform der COX zu Beginn der 1990er Jahre lieferte einen neuen erfolgversprechenden Ansatz. Die unterschiedliche Verteilung und Expressionsrate der beiden Isoformen (COX-1, COX-2) ließ die Hypothese aufkommen, dass die beiden Isoformen unterschiedliche Funktionen im Körper einnehmen. Der in vielen Geweben und in konstanter Konzentration vorliegenden COX-1 wurde die Regulation physiologischer Schutzfunktionen zugeschrieben. Der COX-2 hingegen, die nur in wenigen Zellen bzw. Geweben konstitutiv vorliegt und deren Expression sowie Aktivität durch Entzündungsreize heraufreguliert wird, wurde die Vermittlung pathophysiologischer Vorgänge die mit Schmerzen, Entzündung und Fieber assoziiert sind, zugesprochen. Dieser Ansatz führte zur Entwicklung der Coxibe, die im Gegensatz zu den traditionellen NSAIDs nicht beide Isoformen blockieren, sondern ihre Wirkung über eine selektive bzw. überwiegende Hemmung der

COX-2 bewirken.

In Deutschland stehen aktuell fünf Tierarzneimittel mit vier verschiedenen Wirkstoffen aus der Gruppe der Coxibe zur Verfügung, die eine EU-weite zentrale Zulassung besitzen. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die aktuell zugelassenen COX-2-Inhibitoren in Deutschland (Stand: Oktober 2016):

Wirkstoff	Zugelassene Präparate	Zieltierart
Robenacoxib	Onsior <sup>®</sup> (Elanco Animal Health), Tabletten und Injektionslösung	Hund, Katze
Cimicoxib	Cimalgex <sup>®</sup> (Vétoquinol), Tabletten	Hund
Firocoxib	Previcox <sup>®</sup> (Merial), Tabletten Equioxx <sup>®</sup> (Merial), Paste und Injektionslösung	Hund Pferd
Mavacoxib	Trocoxil <sup>®</sup> (Zoetis), Tabletten	Hund

**Tabelle 8:** Aktuell in Deutschland zugelassene Tierarzneimittel aus der Wirkstoffgruppe der Coxibe.

### 2.1. Geschichte der NSAIDs bis zu den Coxiben

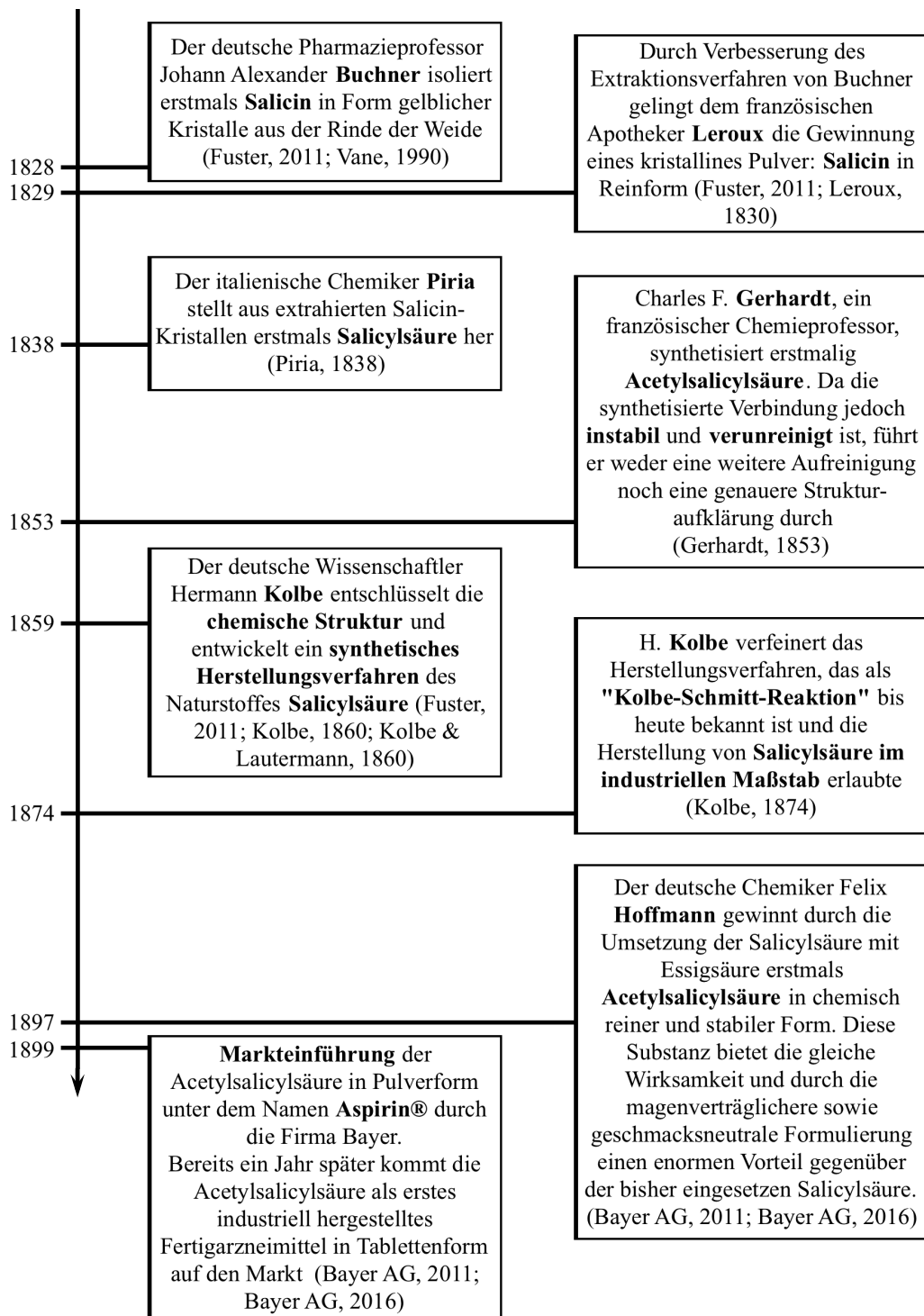
Der erste Wirkstoff aus der heutigen Gruppe der NSAIDs, die Acetylsalicylsäure, kam im Jahr 1899 unter dem Namen Aspirin<sup>®</sup> auf den Markt und war bereits ein Jahr später als erstes industriell gefertigtes und standardisiert dosiertes Arzneimittel in Tablettenform verfügbar.

Die medizinische Nutzung und Geschichte der NSAIDs geht jedoch aufgrund des natürlichen Vorkommens von Salicylsäure-Derivaten, insbesondere von Salicin, in verschiedenen Pflanzen bereits viele Jahrtausende zurück. Diese Derivate werden im Körper zum aktiven Metaboliten Salicylsäure umgewandelt und vermitteln in dieser Form die entzündungshemmenden, schmerzlindernden und fiebersenkenden Wirkungen der Pflanzen (Vane et al., 1990). Erste Belege für die Nutzung der pflanzlichen Inhaltsstoffe existieren bereits aus dem Jahr 3000 vor Christus. Steinplatten des vorderasiatischen Volkes der Sumerer beschreiben den entzündungshemmenden und schmerzlindernden Effekt von Blättern der Weide bei rheumatischen Beschwerden (Jack, 1997; Levesque & Lafont, 2000). Das Ebers Papyrus aus dem Jahr 1534 v. Chr. belegt die Anwendung von Aufgüssen aus den Blättern der Weide und Myrte gegen Gelenkschmerzen und entzündete Wunden



durch ägyptische Ärzte dieser Zeit (Fuster & Sweeny, 2011; Jack, 1997; Nunn, 1996). Um 400 v. Chr. führt Hippokrates das Kauen der Weidebaumrinde und die Anwendung eines aus der Rinde gewonnenen Saftes gegen Fieber und Geburtsschmerzen im Corpus Hippocraticus auf (Gross & Greenberg, 1948; Riddle, 1999). Des Weiteren beschreibt Celsus im Jahr 30 n. Chr., neben der erstmaligen Aufführung von vier der noch heute gültigen Kardinalsymptome einer Entzündung (*calor*, lat.: Hitze; *dolor*, lat.: Schmerz; *rubor*, lat.: Röte; *tumor*, lat.: Schwellung), den positiven Effekt von Zubereitungen aus Blättern, Blüten und Rinde der Weide auf alle diese Merkmale (Celsus, 1831; Vane et al., 1990). Die Anwendung von Pflanzenextrakten aus Weiden, Myrte, Pappeln, Wildem Stiefmütterchen und Echtem Mädesüß ist in vielen medizinischen Schriften der folgenden Jahrhunderte vermerkt (Fuster & Sweeny, 2011; Gross & Greenberg, 1948; Jack, 1997; Kuhnert, 1999; Vane et al., 1990).

Die gute Wirksamkeit und das vielfältige Einsatzgebiet ließen die salicylathaltigen Naturstoffextrakte, trotz ihres bitteren Geschmacks und Magenunverträglichkeit, zu einem weit verbreiteten Heilmittel werden (Fuster & Sweeny, 2011; Jeffreys, 2008; Kuhnert, 1999). Mit dem Fortschritt der pharmazeutisch-chemischen Arbeitstechniken und Kenntnisse im 19. Jahrhundert, beschäftigten sich Wissenschaftler zunehmend mit der Isolierung und Entschlüsselung der aktiven Substanzen der Heilpflanzen um diese in reiner Form für den medizinischen Gebrauch nutzbar zu machen (Brune & Niederweis, 2007). Die bedeutsamsten Schritte auf dem Weg zur Strukturaufklärung der Salicylsäure und ihrer natürlich vorkommenden Derivate sowie zur Abwandlung und synthetischen Herstellung des magenverträglicheren Derivats Acetylsalicylsäure sind in der nachfolgenden Zeitachse dargestellt.



**Abbildung 5: Wichtige Schritte auf dem Weg zur Entwicklung des ersten NSAID-Wirkstoffes (Acetylsalicylsäure).** Eigene Darstellung.

Mit Phenylbutazon, Indometacin und der Mefenaminsäure wurden bis Anfang der 1960er Jahre weitere Wirkstoffe der NSAIDs auf den Markt gebracht (Flower, 2003). Der erste Schritt zur Aufklärung des Wirkmechanismus der NSAIDs gelang jedoch erst 1971 dem britischen Pharmakologen John R. Vane. Seine Arbeit baute auf den Ergebnissen zweier schwedischer Wissenschaftler, Sune Bergstro-

em und Bengt Samuelsson, auf, die bereits in den 1960er Jahren die körpereigene Arachidonsäure als Ausgangssubstanz der Prostaglandin-Biosynthese identifizierten und einen großen Teil zur Strukturaufklärung der verschiedenen Prostaglandine beitrugen (Bergstroem et al., 1963; Bergström, 1983). In der Studie beobachteten Vane und seine Arbeitsgruppe eine dosisabhängige Hemmung der Prostaglandin-Synthese durch Acetylsalicylsäure und Indometacin. Sie schlussfolgerten, dass diese Synthesehemmung die Folge einer Blockade der Umsetzung der Arachidonsäure zu den Prostaglandinen sein muss (Ferreira et al., 1971; Flower et al., 1972; Vane, 1971). In Übereinstimmung mit Vanes Hypothese, dass dieser Mechanismus die therapeutischen Wirkungen der NSAIDs vermittelt, hatten verschiedene Wissenschaftler die Prostaglandine zu dieser Zeit bereits mit der Entstehung von Entzündungen und Fieber in Verbindung gebracht (Di Rosa et al., 1971; Milton & Wendlandt, 1970; Solomon et al., 1968).

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse gelang die Aufklärung der molekularen Strukturen und die Ermittlung weiterer pathophysiologischer sowie physiologischer Funktionen der Prostaglandine im Körper. Dabei wurde auch Thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) als ein weiteres Produkt des Arachidonsäure-Weges identifiziert. Studien zeigten, dass auch die gerinnungsfördernde und blutgefäßverengende Wirkung von TXA<sub>2</sub> durch NSAIDs beeinflusst wurde und korrelierten somit mit der von Vane aufgestellten Hypothese (Hamberg et al., 1975; Hamberg et al., 1974; Silver et al., 1973; Smith & Willis, 1971). Zudem ermöglichte die Isolierung der Cyclooxygenase im Jahr 1976 die Erforschung der Expression und Funktion des direkten Angriffspunktes der NSAIDs (Hemler & Lands, 1976).

Bereits kurz nach der Entschlüsselung des Wirkmechanismus der NSAIDs zeigten Studien, dass die Prostaglandin-Synthese durch eine Erhöhung der Cyclooxygenase-Expression infolge verschiedener gewebespezifischer, proinflammatorischer Stimuli schnell gesteigert werden kann. Ab den frühen 1980er Jahren führte dies zu der Hypothese, dass es mehrere Isoformen der Cyclooxygenase geben könnte, die eine unterschiedliche Verteilung im Körper und getrennt regulierbare Expressionsraten aufweisen sowie einer wirkstoffabhängigen Hemmung durch die verschiedenen NSAID unterliegen (Fu et al., 1990; Lysz & Needleman, 1982; Masferrer et al., 1992; Masferrer et al., 1990; Morrison et al., 1978; Nishikawa et al., 1977; Pash & Bailey, 1988; Raz et al., 1989; Raz et al., 1988; Whittle et al., 1980; Wong et al., 1989). Im Anschluss an die Sequenzierung der COX-1 im Jahr

1988, beschrieben im Jahr 1991 zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander ein weiteres Protein, das in seiner Aminosäuresequenz und vermuteten Struktur große Ähnlichkeit zu dieser aufwies (DeWitt & Smith, 1988; Kujubu et al., 1991; Merlie et al., 1988; Xie et al., 1991). Die Vermutung, dass es sich hierbei um eine Isoform der COX-1 handle, wurde ein Jahr später in einer nachfolgenden Studie anhand der Übereinstimmung der enzymatischen Aktivität der beiden Cyclooxygenasen bestätigt (Fletcher et al., 1992).

Im gleichen Jahr folgte der Nachweis, dass es sich bei der entdeckten COX-2 um die seit 10 Jahren beschriebene, durch proinflammatorische Stimuli induzierbare Cyclooxygenase handelt. Hieraus entwickelte sich unmittelbar die Hypothese, dass die synthetisierten Botenstoffe der in konstanter Konzentration und in vielen Geweben vorliegenden COX-1 physiologische, gewebeprotective Eigenschaften besitzen und die Botenstoffe der induzierbaren COX-2 insbesondere bei pathophysiologischen Prozessen, wie der Entzündungsreaktion, eine Rolle spielen. Der NSAID-bedingten Hemmung der COX-1 wurden somit die unerwünschten Nebenwirkungen und der Hemmung der COX-2 die erwünschten therapeutischen Effekte zugeschrieben. Die Perspektive, mittels selektiver COX-2-Hemmung die therapeutischen Effekte von den unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu trennen und somit eine nebenwirkungsärmere, aber unverändert wirksame Alternative zu den traditionellen NSAID zu erschaffen, stellte die Basis der Entwicklung selektiver COX-2-Hemmer dar (DeWitt et al., 1993; Hla & Neilson, 1992; Jones et al., 1993; Masferrer et al., 1992; Masferrer et al., 1994a; Meade et al., 1993; Mitchell et al., 1993; O'Banion et al., 1992; Vane et al., 1994).

In den nachfolgenden Jahren wurden intensive Forschungen betrieben, die 8 Jahre nach Entdeckung der COX-2 zur Markteinführung des ersten selektiven COX-2-Inhibitors führten. Dem Wirkstoff Rofecoxib (VIOXX<sup>®</sup>, Fa. Merck) folgte bereits im Jahr 2000 der Wirkstoff Celecoxib (CELEBREX<sup>®</sup>, Fa. Pfizer). Während sukzessive weitere Coxibe auf den Markt gebracht wurden, wurde das ursprüngliche Bild der COX-1 als sogenanntes Housekeeping-Enzym mit ausschließlich physiologischer Funktion und der COX-2 als ausschließlich an pathophysiologischen Prozessen beteiligtes, induzierbares Enzym kritisch hinterfragt. Bereits 1995 widersprachen Ergebnisse einer Gen-Knockout-Studie an Mäusen diese Hypothese, indem die Deaktivierung des COX-1-Gens keinen reduzierten Magenschutz und die Ausschaltung des COX-2-Gens keine Schwächung der provozierten Entzün-

dungsreaktion zur Folge hatte (Dinchuk et al., 1995; Langenbach et al., 1995; Morham et al., 1995). Daten belegen mittlerweile, dass auch die COX-2 physiologische Bedeutung besitzt und in einigen Geweben, beispielsweise den Nieren, konstitutiv exprimiert wird (Khan et al., 1998; Sellers et al., 2004; Smith & Langenbach, 2001). Zudem gibt es Hinweise, dass bei Hemmung einer der beiden Isoformen die Expressionsrate der funktionsfähigen Isoform kompensatorisch gesteigert werden kann und auf diese Weise dem Funktionsausfall der gehemmten Isoform entgegenwirkt (Tanaka et al., 2002; Wallace et al., 2000). Knockout-Studien zeigen jedoch auch, dass dieser Kompensationsmechanismus nicht alle Funktionen gleichermaßen abdeckt. Die Ausschaltung des COX-2-Gens bzw. eine Hemmung der COX-2 führt beispielsweise zu entwicklungsbiologischen Fehlbildungen, die durch eine funktionsfähige COX-1 nicht ausgeglichen werden können, wie schwere Anomalien der Nieren oder eine ausbleibende Umstellung des kardiopulmonären Kreislaufs bei der Geburt (Loftin et al., 2001; Morham et al., 1995; Smith & Langenbach, 2001; Yu et al., 2007). Auch klinische Studien signalisieren, dass die Verminderung der von der COX-2 synthetisierten Prostaglandine den Ablauf bestimmter physiologischer Vorgänge und Körperfunktionen beeinträchtigt. Neben einer Verzögerung der Wundheilung wird insbesondere in der Humanmedizin eine Erhöhung des Risikos thrombotisch kardiovaskulärer Ereignisse diskutiert, die bei Vorerkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems zu Herzinfarkten und Schlaganfällen führen können (Fairweather et al., 2015; FitzGerald, 2002; McAdam et al., 1999; McGettigan & Henry, 2011; Mizuno et al., 1997; Mukherjee et al., 2001; Schmassmann et al., 1998). Gleichzeitig bestätigten sich das vermutete vorteilhafte Nebenwirkungsprofil und die Beteiligung der COX-2 an der Aufrechterhaltung und Potenzierung von Entzündungsreaktionen sowie der Entstehung von Schmerz und Fieber. Klinische Studien weisen sowohl in der Tier- als auch Humanmedizin auf eine vergleichbare therapeutische Wirksamkeit bei verbesserter gastrointestinaler Verträglichkeit von Coxiben im Vergleich zu traditionellen NSAIDs hin (Bombardier, 2002; Bombardier et al., 2000; Goldstein et al., 2001; Hawkey et al., 2000; KuKanich et al., 2012; Laine et al., 1999; Langman et al., 1999; Ramey et al., 2005; Silverstein et al., 2000; Simon et al., 1999; Steagall et al., 2007; Zhang et al., 1997).

Die komplexen Mechanismen und vielfältigen Wirkungen, die durch die Botenstoffe der Cyclooxygenasen vermittelt und durch medikamentöse Hemmung ent-

sprechend unterdrückt werden, sind noch immer Gegenstand intensiver Forschung. Infolge des heutigen Kenntnisstandes zu den physiologischen Funktionen der COX-2 werden Coxibe heute vorsichtiger eingesetzt als zu Beginn. Im Gegensatz dazu haben in den letzten Jahren in der Tiermedizin die generell gute klinische Wirksamkeit und das unterstellte verbesserte gastrointestinale Nebenwirkungsprofil zu einem vermehrten Einsatz der Coxibe geführt.

## **2.2. Angriffspunkte und Wirkmechanismen der COX-2-Inhibitoren**

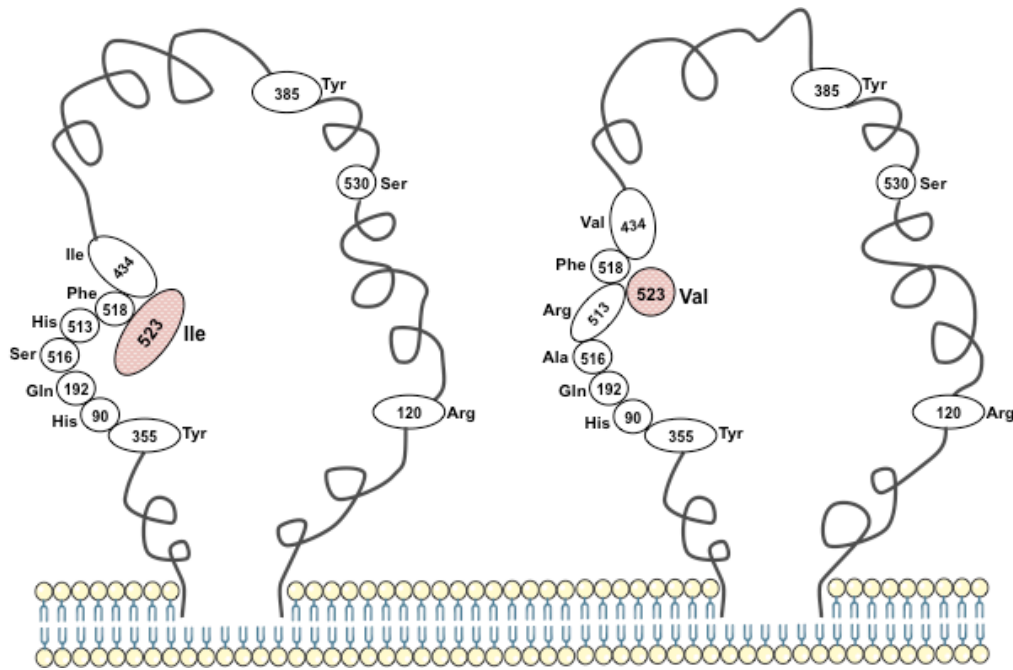
Coxibe gehen eine reversible Bindung mit bestimmten Aminosäuren der Cyclooxygenase in der Nähe des katalytischen Zentrums ein und versperren dem Substrat Arachidonsäure auf diese Weise den Zugang zum katalytischen Zentrum. Die Wirkstoffe der COX-2-Inhibitoren weisen hierbei eine hohe Selektivität für die COX-2-Isoform auf und blockieren die COX-1 in den empfohlenen therapeutischen Dosierungen nur geringfügig. Coxibe unterbinden auf diese Weise relativ selektiv die Funktion der COX-2 und nur in geringerem Ausmaß die der COX-1. Auf diese Weise wird die Ausbildung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch Hemmung physiologisch bedeutsamer Prostaglandine vermindert. Bei pathophysiologischen Vorgängen, die vor allem durch eine COX-2-bedingte Steigerung der Prostaglandin-Synthese ausgelöst werden, vermitteln die Coxibe hingegen ihre erwünschten antiphlogistischen, analgetischen und antipyretischen Wirkungen. Forschungsarbeiten der letzten Jahre ergaben zudem Hinweise auf COX-unabhängige Wirkmechanismen, die über unterschiedliche und vorwiegend wirkstoffspezifische Mechanismen vermittelt werden.

### **2.2.1. Cyclooxygenase-Enzym und Prostaglandin-Biosynthese**

Das Cyclooxygenase-Enzym (COX) ist ein bifunktionelles Enzym, das sich aus zwei Dimeren zusammensetzt und in der inneren Biomembran des endoplasmatischen Retikulums eingelagert ist. Die membranbindende Region des Enzyms bildet eine Öffnung, die dem Substrat des Enzyms, der Arachidonsäure, über einen Kanal Zugang zum aktiven Zentrum gibt (Kurumbail et al., 1996; Otto & Smith, 1994; Picot et al., 1994). Dort katalysiert die COX in zwei Schritten die Umsetzung von Arachidonsäure zu Prostaglandin  $H_2$  (PGH<sub>2</sub>) (Miyamoto et al., 1976; Ohki et al., 1979; Smith, 1989; Van der Ouderaa et al., 1977).

Aktuell sind in Säugetieren drei verschiedene Isoformen des Cyclooxygenase-Enzyms bekannt, wobei die COX-1 und die COX-2 von zwei separaten Genen

codiert werden. Die in einzelnen Geweben gefundene COX-3 stellt eine Splicing-Variante der COX-1 dar (Chandrasekharan et al., 2002; Fu et al., 1990; Kujubu et al., 1991; Xie et al., 1991). Die in ihrer biologischen Funktion und Relevanz weitgehend erforschten COX-1- und COX-2-Isoformen weisen keine Unterschiede in der enzymatisch katalysierten Reaktion und Substratspezifität auf. Sie bestehen aus etwa 600 Aminosäuren und stimmen zu etwa 65% in ihrer Aminosäuresequenz überein, wobei subtile speziesspezifische Unterschiede in der Primärstruktur existieren (Picot et al., 1994; Sayasith et al., 2009). Der bedeutendste strukturelle Unterschied zwischen den beiden Isoformen, der zugleich die molekulare Grundlage der selektiven COX-2-Hemmung darstellt, entsteht durch den Austausch einer einzelnen Aminosäure an Position 523. Während in der COX-1 an dieser Stelle die Aminosäure Isoleucin vorliegt, ist in der COX-2 die Aminosäure Valin vorhanden. Diese Veränderung gibt in der Tertiärstruktur den Zugang zu einer Seitentasche im enzymatischen Kanal frei, der in der COX-1 durch die voluminösere Aminosäure Isoleucin versperrt ist (Wong et al., 1997). Abbildung 6 zeigt eine schematische Darstellung der Struktur der beiden Isoformen. Aufgrund ihrer chemischen Struktur weisen Coxibe eine hohe Bindungsstärke zu den Aminosäureresten dieser Seitentasche und besitzen daher eine erheblich höhere Affinität zur COX-2 als zur COX-1. Diese Bindungspräferenzen führen in therapeutischen Dosen zu einer selektiven bzw. überwiegenden COX-2-Hemmung, wobei die Coxibe in Abhängigkeit zum Wirkstoff und der Dosierung auch an Strukturen der COX-1 binden. Traditionelle NSAID hingegen zeigen eine ausgeglichene Affinität oder eine geringfügig höhere Affinität zu einer der beiden Isoformen (Hawkey, 1999; Hinz & Brune, 2000; Kurumbail et al., 1996; Luong et al., 1996; Marnett & Kalgutkar, 1999; Smith et al., 2000).



**Abbildung 6: Schematische Darstellung der COX-1-Isoform (links) und COX-2-Isoform (rechts).** Ala: Alanin; Arg: Arginin; Gln: Glutamin; His: Histidin; Ile: Isoleucin; Phe: Phenylalanin; Ser: Serin; Tyr: Tyrosin; Val: Valin. Eigene Darstellung in Anlehnung an Knights et al., 2010 und Hawkey, 1999; erstellt mit Servier Medical Art (<http://www.servier.com>).

Die beiden Isoformen weisen ein unterschiedliches Verteilungsmuster in den verschiedenen Zellen bzw. Geweben des Körpers auf, das auf die voneinander unabhängige, unterschiedlich starke Expressionsrate der getrennt kodierten Proteine und eine unterschiedliche Regulation der Expression zurückzuführen ist. Während die COX-1 in nahezu allen Zellen bzw. Geweben in relativ konstanter Konzentration vorliegt und zum überwiegenden Teil konstitutiv, d.h. unabhängig von extrazellulären Stimuli, exprimiert wird, erfolgt eine konstante Expression der COX-2 in nur wenigen Geweben. Sowohl die Transkriptions- als auch die Translationsrate beider Isoformen kann durch bestimmte Reize gesteigert werden. Während die COX-1 eine maximale Steigerung um das 2- bis 4-fache aufweist, kann die Expression der COX-2 schnell um das 10- bis 80-fache gesteigert werden und das auch in Geweben, die keine konstante COX-2-Expression aufweisen (DeWitt, 1991; DeWitt & Meade, 1993; Kargman et al., 1996; Kujubu et al., 1993; Kujubu et al., 1991; Ristimäki et al., 1994). Aus diesem Grund kommt der COX-2 die größere Bedeutung als induzierbare Isoform zu.

Das zellspezifische Vorkommen der konstitutiven COX-1, der konstitutiven COX-2 und der induzierbaren COX-2 weist zudem speziesspezifische Unterschiede auf. Die nachfolgende Tabelle gibt eine aktuelle Übersicht über das Vor-



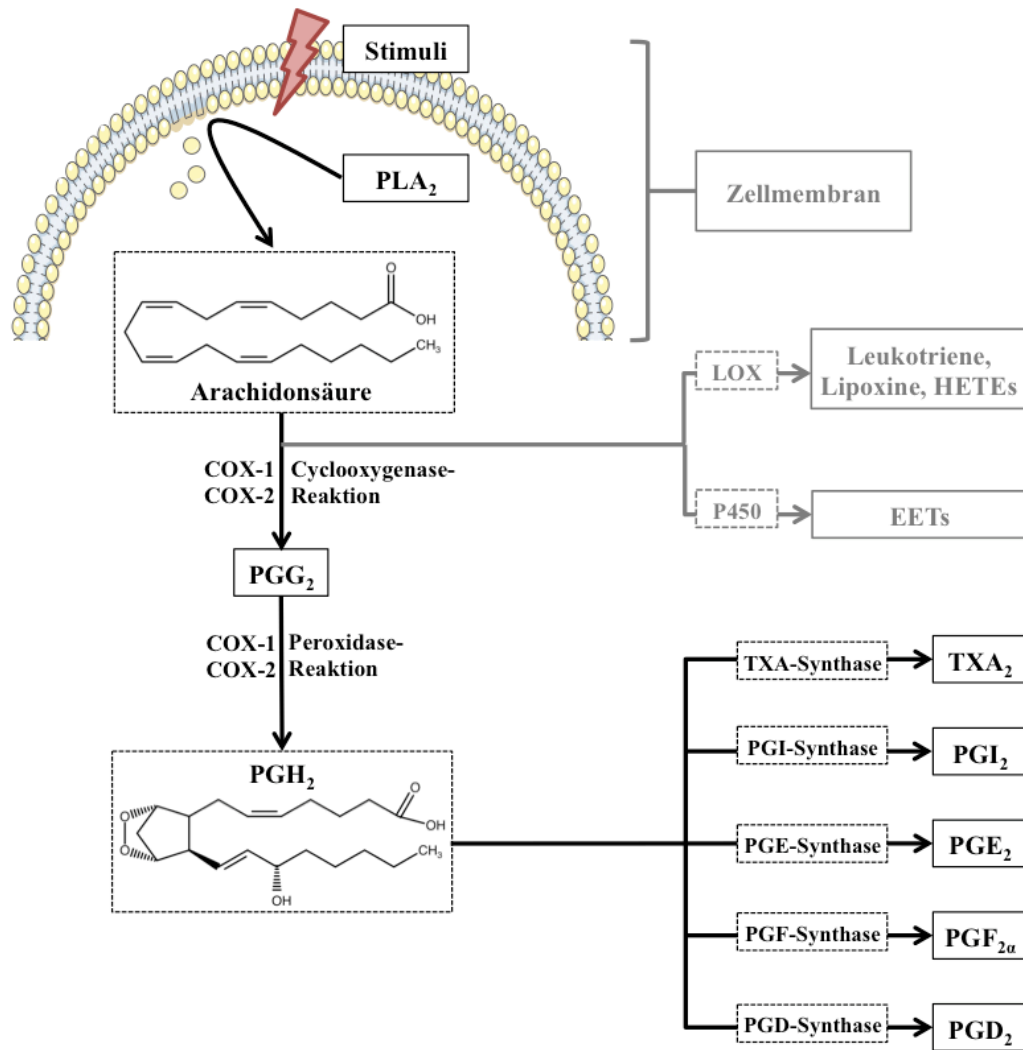
kommen und die Verteilung der verschiedenen Isoformen bei Katze, Hund und Menschen.

Zellen/ Gewebe	Katze		Hund		Mensch		Studie/n
	COX-1	COX-2	COX-1	COX-2	COX-1	COX-2	
Magen-Darm-Trakt	x	x, Δ	x	x, Δ	x	x, Δ	Kargman et al., 1996 Satoh et al., 2013 Wilson et al., 2004 Wooten et al., 2008 Zidar et al., 2009 Zimmermann et al., 1998
Nieren							Brater et al., 2001 Khan et al., 1998 Komhoff et al., 1997 Nantel et al., 1999a Pelligand et al., 2015 Sellers et al., 2004 Zidar et al., 2009
<i>Gefäße</i>	x	x	x	x	x	x	
<i>Glomerular</i>	x	x	-	-	-	x	
<i>Macula densa</i>	x	x	-	x, Δ	-	x	
<i>Henle-Schleife</i>	x	x	-	x, Δ	-	x	
<i>Sammelrohre</i>	x	x	x	-	x	-	
<i>Interstitium (Mark)</i>	-	x	-	x, Δ	x	-	
ZNS							Wilson et al., 2004 Zidar et al., 2009
<i>Gehirn</i>			x	x	x	x	
<i>Rückenmark</i>					x	x	
Reproduktionstrakt							Gibb & Sun, 1996 Li et al., 2004 Slater et al., 1999 Trautman et al., 1996 Wilson et al., 2004
<i>Ovarien</i>			x	Δ	x	Δ	
<i>Uterusepithel</i>					x	x, Δ	
<i>Myometrium</i>					x	Δ	
Immunsystem							Brideau et al., 1996 Fu et al., 1990 Hinz et al., 2000 Hla & Neilson, 1992 O'Banion et al., 1992
<i>Monozyten</i>					x	Δ	
<i>Makrophagen</i>					x	Δ	
<i>Neutrophile</i>					x	Δ	
Thrombozyten					x	-	Hla & Neilson, 1992 Jones et al., 1993 McAdam et al., 1999 Wong et al., 1998 Zidar et al., 2009
Gefäße							
<i>Endothelzellen</i>					x	x, Δ	
<i>Glatte Muskelzellen</i>					x	Δ	
Herz							
<i>Myokard</i>					-	x, Δ	
<i>Endokard</i>					x	-	
<i>Fibroblasten</i>					x	-	
Haut, Gelenke, Knorpel, Knochen							De Brum-Fernandes et al., 1994 Hardy et al., 2002 Hla & Neilson, 1992 Lascelles et al., 2009
<i>Synovialis</i>			x, Δ	x, Δ	x	Δ	
<i>Fibroblasten</i>			x, Δ	x, Δ	x	Δ	
<i>Osteoblasten</i>					-	Δ	
Lunge							Belvisi et al., 1997 Cowburn et al., 1998 Hida et al., 1998 Mitchell et al., 1994 Zidar et al., 2009
<i>Bronchialepithel</i>					x	x, Δ	
<i>Glatte Muskulatur</i>					x	x, Δ	
<i>Gefäßendothel</i>					x	x, Δ	
<i>Pneumozyten</i>					-	x	

**Tabelle 9: Verteilungsmuster der COX-Isoformen bei Hund, Katze und beim Menschen.** x = konstitutive Expression, Δ = induzierbare Expression, - = keine Expression. Zu den nicht definierten Feldern liegen aktuell keine Forschungsergebnisse vor. Eigene Darstellung.

Die Ausgangssubstanz der katalysierten Reaktion beider COX-Isoformen, die ungesättigte C<sub>20</sub>-Fettsäure Arachidonsäure (5Z,8Z,11Z,14Z-Eicosatetraensäure), ist als Bestandteil von Zellmembranen in allen Zellen von Säugetier-Organismen vorhanden. Im physiologischen Zustand liegt sie in veresterter Form an Phospholipiden vor und ist biologisch inaktiv. Verschiedene physikalische und chemische Reize, beispielsweise traumatische Gewebeverletzungen oder körpereigene Signalstoffe bei Entzündungen, führen zu einer Aktivierung des Enzyms Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), das Arachidonsäure aus den Biomembranen freisetzt und als Substrat für verschiedene Stoffwechselwege zur Verfügung stellt. Neben der Umsetzung durch die COX stellt die Arachidonsäure unter anderem auch ein Substrat der Lipoxigenase-5 (LOX-5) und der Cytochrom P450-Epoxygenase dar, die ihrerseits körpereigene Signalstoffe generieren (Dennis et al., 2011; DeWitt, 1991; Evans et al., 2001a; Needleman et al., 1986; Rossi et al., 1985; Smith, 1986, 1989; Smith et al., 1991).

Im ersten Schritt der Reaktion, der namensgebenden Cyclooxygenase-Reaktion, setzt das COX-Enzym das lineare Arachidonsäure-Molekül zu cyclischem Prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) um. Die sich anschließende Peroxidase-Reaktion reduziert PGG<sub>2</sub> zu PGH<sub>2</sub> (Samuelsson, 1993; Smith et al., 2000). Das durch die COX synthetisierte PGH<sub>2</sub> ist ein instabiles Zwischenprodukt ohne biologische Wirksamkeit, das zellspezifisch zu den biologisch aktiven Prostaglandinen und Thromboxan A<sub>2</sub> umgesetzt wird. Hierfür existiert für jedes Prostaglandin eine spezifische Prostaglandinsynthasen (PGD-, PGE-, PGF-, PGI- und TXA-Synthase). Aus der unterschiedlichen Enzymausstattung der verschiedenen Zellen ergibt sich daher ein zell- bzw. gewebespezifisches Spektrum an gebildeten Endprodukten (Hamberg & Samuelsson, 1973; Hamberg et al., 1975; Jakobsson et al., 1999; Piper & Vane, 1971; Smith, 1986). Eine schematische Darstellung der Stoffwechselwege der Arachidonsäure findet sich in Abbildung 7.



**Abbildung 7: Stoffwechselwege der Arachidonsäure.** COX: Cyclooxygenase; EETs: Epoxy-Eicosatriensäuren; HETEs: Hydroxy-Eicosatetraensäuren; LOX: Lipoxygenase; PG: Prostaglandin; PLA<sub>2</sub>: Phospholipase A<sub>2</sub>; P450: Cytochrom P450; TX: Thromboxan. Eigene Darstellung; erstellt mit Servier Medical Art (<http://www.servier.com>) und ChemIDplus (<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/>).

Prostaglandine und Thromboxane, die zusammengefasst als Prostanoiden bezeichnet werden, vermitteln vielfältige physiologische und pathophysiologische Funktionen. Sie sind maßgeblich an Schutzmechanismen und wichtigen Körperfunktionen zahlreicher Organe beteiligt und können zudem proinflammatorische, proalgetische und pyrogene Wirkungen entfalten. Um dies zu erzielen, koordinieren sie über komplexe Mechanismen die Reaktionen einzelner Zellen zu einer übergeordneten Gewebefunktion, sowohl auf Organebene (z. B. in den Nieren) als auch im Zusammenspiel verschiedenster Zellen bei Prozessen wie Entzündungen, Schmerz oder Blutgerinnung. Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit wirken Prostanoiden ausschließlich auto- und parakrin und werden aus diesem Grund auch als Autakoide bezeichnet (Konturek & Pawlik, 1986; Piper & Vane, 1971; Smith, 1986,

1989; Smith et al., 1991). Auf molekularer Ebene werden Prostanoiden über spezielle Transporter aus der produzierenden Zelle ausgeschleust und aktivieren ihre entsprechenden Rezeptoren, die zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gezählt werden. Diese setzen in den Zielzellen spezifische Signalkaskaden in Gang und vermitteln so ihre biologischen Effekte (Konturek & Pawlik, 1986; Lu et al., 1996; Smith, 1989). Die aktuell elf bekannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren bzw. Rezeptor-Subtypen der Prostanoiden weisen unterschiedliche Affinitäten zu den verschiedenen Prostanoiden auf. Die Rezeptoren tragen in ihren Bezeichnungen den Namen des Prostanoids, zu dem sie die höchste Affinität aufweisen, jedoch können auch andere Prostanoiden zu einer, wenn auch geringeren, Aktivierung führen (Kobayashi & Narumiya, 2002; Narumiya et al., 1999; Smith et al., 1994; Sugimoto et al., 2000). Eine Übersicht der gewebe- bzw. zellspezifisch gebildeten Prostanoiden, ihrer vorrangigen Rezeptoren und der wichtigsten biologischen Wirkungen ist in der nachfolgenden Tabelle 10 gegeben.

Prosta- noid	Synthetisier- ende Zelle/n	Rezep- tor/en	Zielzellen/ -gewebe	Wirkung
PGE <sub>2</sub>	Epithel nahezu aller Gewebe, Gefäßendothel	EP <sub>1</sub> EP <sub>2</sub> EP <sub>3</sub> EP <sub>4</sub>	<i>Physiologisch:</i> Gefäßmuskulatur  GIT Nieren Ovar Lunge Osteoblasten  <i>Pathophysiologisch:</i> ZNS Schmerzrezeptoren Gefäßmuskulatur Gefäßendothel	Vasodilatation der Arterien → steigert die Durchblutung vieler Gewebe (u.a. Niere, Magen) Schleimhaut-Schutz Wasser-Elektrolyt-Haushalt Ovulation Bronchodilatation Knochenformation  Fieber, Hyperalgesie Sensibilisierung Vasodilatation (Durchblutungs- steigerung) Erhöhte Permeabilität
PGI <sub>2</sub>	Gefäßendothel	IP	<i>Physiologisch:</i> Gefäßmuskulatur  Thrombozyten Endothelzellen  GIT Nieren  <i>Pathophysiologisch:</i> ZNS Schmerzrezeptoren Gefäßmuskulatur	Vasodilatation der Arterien (siehe PGE <sub>2</sub> ) Aggregationshemmung Interaktionshemmung zwischen Thrombus und Endothel Schleimhaut-Schutz Wasser-Elektrolyt-Haushalt  Hyperalgesie Sensibilisierung Vasodilatation
PGF <sub>2α</sub>	Uterus	FP <sub>α</sub> FP <sub>β</sub>	<i>Physiologisch:</i> Uterus Gefäßmuskulatur Lunge	Wehentätigkeit Vasokonstriktion Bronchokonstriktion
PGD <sub>2</sub>		DP <sub>1</sub> DP <sub>2</sub>	<i>Physiologisch:</i> ZNS Gefäßmuskulatur Lunge  <i>Pathophysiologisch:</i> Gefäßmuskulatur	Schlaffördernd Vasodilatation Bronchokonstriktion  Vasodilatation
TXA <sub>2</sub>	Thrombozyten	TP <sub>α</sub> TP <sub>β</sub>	<i>Physiologisch:</i> Thrombozyten Endothel Gefäßmuskulatur Lunge	Thrombozyten-Aggregation Interaktion mit Thrombus Vasokonstriktion Bronchokonstriktion

**Tabelle 10: Übersicht der wichtigsten biologischen Effekte der Prostanoiden.** EP: Prostaglandin-E<sub>2</sub>-Rezeptor; IP: Prostacyclin-Rezeptor; FP: Prostaglandin-F<sub>2α</sub>-Rezeptor; DP: Prostaglandin-D<sub>2</sub>-Rezeptor; TP: Thromboxan-Rezeptor. Eigene Darstellung in Anlehnung an Narumiya et al., 1999; Sugimoto et al., 2000; Kobayashi et al., 2002.

Während das Spektrum der potenziell möglichen biologischen Effekte eines Gewebes durch die zellspezifische Ausstattung an Synthasen und Rezeptoren vorgegeben ist, kann das Ausmaß der Effekte über die Menge der lokal gebildeten Prostanoiden reguliert werden. Der entscheidendste und effektivste Mechanismus über den der Körper den Prostanoid-Spiegel reguliert, ist die unterschiedliche Verteilung und Expression der COX-Enzyme (Fletcher et al., 1992; Fu et al., 1990; Jakobsson et al., 1999; Kujubu et al., 1991; Smith, 1986, 1989; Smith et al., 1991).

Der für die Aufrechterhaltung physiologischer Prozesse und Zellfunktionen permanent notwendige Prostanoid-Spiegel wird durch die konstitutiven Formen der COX-1 und der COX-2 gewährleistet. Hierbei kommt der COX-1, die in einer erheblich größeren Menge und Anzahl von Geweben konstitutiv exprimiert wird, eine größere Rolle zu als der COX-2-Isoform. Aufgrund der zum Teil unterschiedlichen Verteilung existieren jedoch auch physiologische Effekte, die alleine durch die konstitutive COX-2 vermittelt werden (DeWitt et al., 1993; Kargman et al., 1996; Mitchell et al., 1993; Smith et al., 2000; Zimmermann et al., 1998).

Die induzierbare COX-2-Isoform ermöglicht hingegen eine schnelle und effektive Anpassung der Prostanoid-Synthese an veränderte Bedingungen und führt auf diese Weise zu lokalen pathophysiologischen sowie physiologisch-adaptiven Effekten. Ausgelöst wird die gesteigerte COX-2-Expression durch gewebe- und zellspezifische Reize, die sowohl im Rahmen pathologischer als auch physiologischer Prozesse im Körper freigesetzt werden. Zu den physiologischen Stimuli, die zu einer Induktion der COX-2-Expression führen, zählen vor allem Hormone (insbesondere weibliche Geschlechtshormone, z. B. luteinisierendes Hormon (LH)). Die gebildeten Prostaglandine vermitteln physiologisch-adaptive Prozesse, beispielsweise die Ovulation im Rahmen des weiblichen Zyklus oder die Einnistung der befruchteten Eizelle (Nidation) in die Gebärmutter Schleimhaut (Sirois & Richards, 1992). Zu den pathologischen Stimuli, die unter anderem mit infektiösen und nicht-infektiösen Entzündungen, Traumata und Ischämien assoziiert sind, zählen verschiedene körpereigene Signalmoleküle sowie körperfremde Antigene (Zytokine, Wachstumsfaktoren, Hormone, bakterielle Endotoxine etc.), mechanische Stimuli (z. B. Scherkräfte in Gefäßen) oder oxidativer Stress (reaktive Sauerstoffverbindungen) (Evans et al., 2001a; Hla & Neilson, 1992; Jones et al., 1993; Kujubu et al., 1991; Lee et al., 1992; Maier et al., 1990; McAdam et al., 1999;

O'Banion et al., 1992; O'Sullivan et al., 1992; Piper & Vane, 1971; Ristimäki et al., 1994; Schmedtje et al., 1997; Sheng et al., 2000; Sirois & Richards, 1992; Topper et al., 1996). Die an die Induktion der COX-2 gekoppelte schnelle Steigerung der Prostaglandinsynthese führt zur Auslösung bzw. Aufrechterhaltung pathophysiologischer Körperreaktionen, die der Beseitigung des auslösenden, pathologischen Reizes dienen. Zu diesen Reaktionen, die auch als körpereigene Schutzmechanismen angesehen werden, zählen neben Entzündung, Schmerz und Fieber auch adaptive Mechanismen zur Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Gewebefunktion (z. B. Heilungsvorgänge, Nierenfunktion) sowie zytoprotektive Effekte (z. B. ein kurzzeitiger Schutz der Herzmuskelzellen gegenüber infarktbedingter Schädigung, ausgelöst durch eine vorangegangene Durchblutungsstörung) (Adderley & Fitzgerald, 1999; Kujubu et al., 1991; McAdam et al., 1999; Nantel et al., 1999b; Seibert et al., 1994; Shinmura et al., 2000; Wong et al., 1998; Xie et al., 1991).

Eine Übersicht der biologischen Funktionen der verschiedenen Prostaglandine und ihrer Zuordnung zur vorrangig verantwortlichen Cyclooxygenase ist in der nachfolgenden Tabelle 11 gegeben. Die für die Arzneimittelwirkung der Coxibe relevanten Mechanismen werden in Kapitel 2.3. ausführlicher besprochen.

Effekt	PGE <sub>2</sub>	PGD <sub>2</sub>	PGF <sub>2a</sub>	PGI <sub>2</sub>	TXA <sub>2</sub>	Studie/n
Sensibilisierung Nozizeptoren	+			+		Bley et al., 1998 Davies et al., 1984 Murata et al., 1997 Trebino et al., 2003
ZNS <i>Fieber</i> <i>Zentrale Hyperalgesie</i> <i>Schlaffördernd</i>	+	+				Bley et al., 1998 Hayaishi et al., 1991 Malmberg & Yaksh, 1992a Malmberg & Yaksh 1992b Reinold et al., 2005 Ushikubi et al., 1998
Herz-Kreislauf-System <i>Gefäßpermeabilität</i> <i>Gefäßtonus</i> <i>Schutz Endothel</i> <i>Schutz Myokard</i> <i>Blutgerinnung</i>	↑ ↓ ↑ ↑	? ?	↑	↑ ↓ ↓	↑ ↑	Cheng et al., 2002 Davies et al., 1984 Langenbach et al., 1995 McAdam et al., 1999 Patrignani et al., 1999 Smith & Willis et al., 1971 Tateson et al., 1977
Nieren <i>Perfusion</i> <i>Reninsekretion</i> <i>Salz-, Wasserhomöostase</i> <i>Fetale Entwicklung</i>	↑↑ ↑↑ ↑↑ ?	? ? ? ?	? ? ? ?	↑↑ ↑↑ ↑↑ ?	↓ ↓ - -	Coruzzi et al., 2007 Gerber et al., 1978 Gerber et al., 1981 Traynor et al., 1999 Whelton et al., 1999
GIT (v.a. Magen) <i>Magensäuresekretion</i> <i>Muzinsekretion</i> <i>Bicarbonatsekretion</i> <i>Durchblutung SH</i> <i>Heilung Ulzera</i>	↓ ↑ ↑ ↑ ↑		↑ ↑	↓ ↑ ↑ ?		Allen & Garner, 1980 Coruzzi et al., 2007 Gerkens et al., 1978 Jones et al., 1999 Vane & Botting, 1998
Reproduktion <i>Ovulation</i> <i>Nidation</i> <i>Plazentaanbildung</i> <i>Wehentätigkeit</i> <i>Luteolyse</i> <i>Ductus Arteriosus</i> <i>Offenhalten (fetal)</i> <i>Verschluss (postnatal)</i>	x x x ↑ ↑ x x ?		↑↑↑ x	x x x ?		Chakraborty et al., 1996 Concannon&Hansel, 1977 Crankshaw & Dyal, 1994 Gross et al., 1998 Horton & Poyser, 1976 Kennedy et al., 1999 Komhoff et al., 1997 Kömhoff et al., 2000 Lim et al., 1997 Murdoch et al., 1993 Smith et al., 1994 Smith, 1998 Tsafriri et al., 1973
Tumorgenese <i>Zellproliferation</i> <i>Angiogenese</i> <i>Apoptose</i>	↑ ↑ ↓					Jones et al., 1999 Lanza-Jacoby et al., 2003 Masferrer et al., 2000 Oshima et al., 1996 Tsujii & DuBois, 1995 Tsujii et al., 1998
Wund-, Knochenheilung <i>Zelldifferenzierung</i> <i>Zellproliferation</i> <i>Angiogenese</i>	↑ ↑ ↑			↑ ? ?		Dekel et al., 1981 Gerstenfeld et al., 2007 Kawaguchi et al., 1995 Rawlinson et al., 1991 Simon et al., 2002

**Tabelle 11: Übersicht der prostanoidvermittelten biologischen Effekte.** Grün = überwiegend COX-1-abhängig gebildete Prostanoid. Rot = überwiegend COX-2-abhängig gebildete Prostanoid. Schwarz = Nicht eindeutig aufgeklärt. ↑/+ = Steigerung bzw. Auslösung; - = keine Beteiligung; ? = Beteiligung nicht eindeutig aufgeklärt. Eigene Darstellung.



### 2.2.2. COX- und PG-unabhängige Wirkmechanismen

Coxibe und traditionelle NSAIDs sind in der Lage, neben ihren inhärenten Wirkungen zusätzlich COX-unabhängige Mechanismen auszulösen. Diese Effekte, die anhand von *ex-vivo* und *in-vitro* Untersuchungen ermittelt wurden, zeigen eine signifikante Wirkstoff- und Dosisabhängigkeit sowie bedeutende Unterschiede je nach vorliegendem Zelltyp und Stimulus (Abramson et al., 1984; Amin et al., 1995; Cronstein et al., 1994; Kaplan et al., 1984; Niederberger et al., 2001; Pierce et al., 1996; Pillinger et al., 1998; Simchowitz et al., 1979).

Die Beteiligung dieser Wirkmechanismen am therapeutischen Effekt der NSAIDs ist zum aktuellen Stand der Forschung unbekannt, da in den Studien oftmals Wirkstoffkonzentrationen verwendet wurden, die *in-vivo* nicht eingesetzt werden bzw. aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung der NSAIDs nur schwer zu erreichen sind. Aus diesen Gründen ist die klinische Bedeutsamkeit dieser Mechanismen noch nicht hinreichend aufgeklärt. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über den aktuellen Wissensstand.

Mechanismus	<i>in-vitro/ ex-vivo</i> Effekt	Wirkstoff/e	Studie/n
Hemmung der Aktivierung von <b>NFκB</b> und <b>iNOS</b> in Zellen des Immunsystems (Transkriptionsfaktoren)	<b>Antiphlogistisch</b> <i>Hemmung der Synthese proinflammatorischer Zytokine, Enzyme sowie chemotaktischer Faktoren und Adhäsionsmoleküle. Hemmung der Zelldifferenzierung und Aktivität von Immunzellen.</i>	ASS Carprofen Fluriprofen Ibuprofen Indometacin	Aeberhard et al., 1995 Amin et al., 1995 Bryant et al., 2003 Kapiotis et al., 1996 Kopp et al., 1994 Pierce et al., 1996 Tegeder et al., 2001 Yin et al., 1998
Steigerung der Aktivität von <b>NFκB</b> in Tumorzellen (Transkriptionsfaktoren)	<b>Chemoprotektiv</b> <i>Tumorzellen weisen durch eine Sensibilisierung gegenüber zytotoxischen Chemotherapeutika eine gesteigerte Apoptoserate auf.</i>	ASS Celecoxib	Han et al., 2000 Niederberger et al., 2001 Stark et al., 2001
Hemmung der Aktivierung von <b>AP-1</b> (Transkriptionsfaktoren)	<b>Antiphlogistisch</b> <b>Chemoprotektiv</b> <i>Hemmung der Synthese von Zytokine und Enzyme, die an Entzündungsreaktionen, Tumorentstehung und -progression beteiligt sind sowie die Immunantwort beeinflussen.</i>	ASS Fluriprofen	Dong et al., 1997 Tegeder et al., 2001
Steigerung der Expression von <b>HSF1</b> (Transkriptionsfaktor)	<b>Antiphlogistisch</b> <b>Zytoprotektiv</b> <i>Steigerung der Expression von zytoprotektiven Hitzeschockproteinen und Verminderung der Expression proinflammatorischer Zytokine.</i>	ASS Ibuprofen Piroxicam Sulindac	Housby et al., 1999
Beeinflussung der <b>MAP-Kinase-Kaskade</b> (Enzyme ERK1, ERK2, p38)	<b>Chemoprotektiv</b> <b>Antiphlogistisch</b> <i>Hemmung der Angiogenese und Induktion der Apoptose bzw. Sensibilisierung der Zellen gegenüber zytotoxischen Chemotherapeutika. Die chemoprotektive Wirkung und die antiphlogistischen Effekte werden teilweise über die Hemmung des Transkriptionsfaktoren NFκB vermittelt.</i>	ASS Coxibe Indometacin	Huang et al., 1997 Husain et al., 2001 Jones et al., 1999 Pillinger et al., 1998 Schwenger et al., 1998
Hemmung der Aktivität einer <b>ribosomalen S6-Kinase</b> und einer <b>Cyclin-abhängigen Kinase</b> (Enzyme p70S6 und CDKs)	<b>Chemoprotektiv</b> <i>Hemmung der Zellproliferation durch Beeinflussung des Zellzyklus.</i>	Indometacin Naproxen Piroxicam Saliylsäure Sulindac	Law et al., 2000 Marra et al., 2000 Shiff et al., 1995 Shiff et al., 1996

Mechanismus	<i>in-vitro/ ex-vivo</i> Effekt	Wirkstoff/e	Studien
Hemmung der Aktivität der <b>Protein-kinase B</b> in Tumorzellen (Enzym „Akt“)	<b>Chemoprotektiv</b> <i>Gesteigerte Apoptoserate durch Hemmung der anti-apoptotischen Wirkung der Akt.</i>	Celecoxib	Hsu et al., 2000
Steigerung der Expression des <b>Genes NAG-1</b> in Tumorzellen	<b>Chemoprotektiv</b> <i>Apoptose bzw. Hemmung der Proliferation von Tumorzellen.</i>	ASS Diclofenac Indometacin	Baek et al., 2001 Li et al., 2000
Hemmung der Aktivierung und des Adhäsionsvermögens von <b>Neutrophilen</b> bei Entzündungen	<b>Antiphlogistisch</b> <i>Hemmung der Degranulation und Synthese freier Radikaler sowie verminderte Anhaftung an den Gefäßwänden. Evtl. teilweise durch eine geänderte Protein-expression über Beeinflussung von Transkriptionsfaktoren vermittelt.</i>	ASS Ibuprofen Indometacin Ketoprofen Piroxicam	Abramson et al., 1984; 1985 Biernacki et al., 1986 Cronstein et al., 1994 Diaz-Gonzalez et al. 1995 Kaplan et al., 1984 Pillinger et al., 1998 Simchowitz et al., 1979
Verminderte Expression bzw. veränderte Aktivität von <b>Ionenkanälen</b>	<i>Die genauen Mechanismen und deren klinische Bedeutsamkeit sind noch weitgehend ungeklärt. Diskutiert werden unter anderem hemmende Effekte auf Schmerzrezeptoren über <math>K^+</math>-Kanäle und wirkstoffabhängig eine positive oder negative Beeinflussung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse über <math>Ca^{2+}</math>- und <math>K^+</math>-Kanäle.</i>	Celecoxib Diclofenac Metamizol Rofecoxib	Brueggemann et al., 2009 Voilley et al., 2001

**Tabelle 12: Übersicht der COX- und PG-unabhängigen Mechanismen von NSAIDs.** AP-1: Aktivator-Protein-1; ASS: Acetylsalicylsäure; CDKs: cyclin-abhängige Kinasen; ERK1/2: extrazellulär signalregulierte Kinase 1/2; HSF1: Hitze-Schock-Faktor 1; iNOS: induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase; MAP-Kinase: Mitogen-aktivierte Protein-Kinase; NAG-1: NSAID-aktiviertes Gen-1; NFκB: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells. Eigene Darstellung.

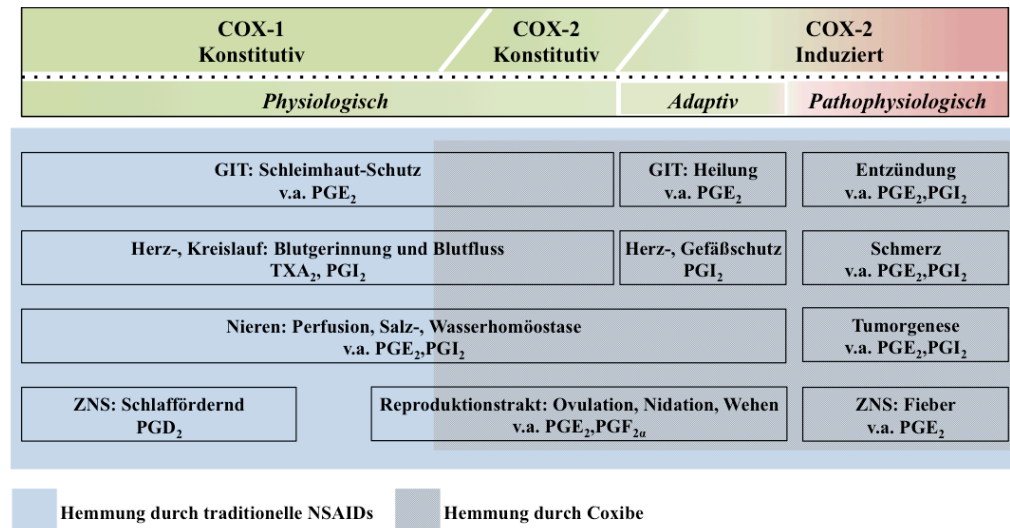
### 2.3. Erwünschte und unerwünschte Wirkungen der Coxibe

Zum aktuellen Stand der Forschung sind die erwünschten und unerwünschten klinischen Wirkungen der Coxibe und traditionellen NSAIDs vorrangig auf die Hemmung der prostaglandinvermittelten Effekte zurückzuführen (Coruzzi et al., 2007; Smith & Langenbach, 2001). Die in Kapitel 2.2.2 zusammengefassten COX- und Prostaglandin-unabhängigen Wirkungen sind bezüglich ihrer klinischen Bedeutsamkeit aktuell nicht hinreichend erforscht und werden in den nachfolgenden Kapiteln nicht näher betrachtet. Im Hinblick auf den Ursprung und die biologischen Funktionen der Prostaglandine lassen sich vier funktionelle Gruppe bilden, aus deren Hemmung sich die erwünschten und unerwünschten Wirkungen

ergeben:

- 1) durch die konstitutive COX-1 konstant gebildete Prostaglandine und Thromboxan mit physiologischen Effekten,
- 2) durch die konstitutive COX-2 konstant gebildete Prostaglandine mit physiologischen Effekten,
- 3) durch die induzierbare COX-2 gebildete Prostaglandine mit physiologischen, adaptiven oder zytoprotektiven Effekten,
- 4) durch die induzierbare COX-2 gebildete Prostaglandine mit pathophysiologischen Effekten.

Die erwünschten therapeutischen Wirkungen der NSAIDs sind einzig auf die Hemmung der gesteigerten COX-2-Aktivität im Rahmen pathophysiologischer Prozesse beschränkt (Gruppe 4). In Geweben mit konstitutiver COX-1- und/oder COX-2-Expression können NSAIDs hingegen zu einer Beeinflussung der physiologischen Effekte führen und zum Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen führen (Gruppe 1 und 2). Daneben kann die NSAID-bedingte Unterdrückung der COX-2-vermittelten adaptiven und zytoprotektiven Mechanismen, insbesondere bei Risikopatienten, ebenfalls zu Nebenwirkungen führen (Gruppe 3). Bedingt durch ihre COX-2-Selektivität weisen Coxibe in therapeutischen Dosierungen eine weitgehende Schonung der konstitutiv exprimierten COX-1 und der durch diese vermittelten physiologischen Effekte auf (Gruppe 1). Aus diesem Grund können Coxibe zwar ein vorteilhafteres Nebenwirkungsprofil als traditionelle NSAIDs aufweisen, besitzen aber durch die Beeinflussung der Gruppen 2 und 3 und geringfügig auch der Gruppe 1 dennoch ein breites Nebenwirkungspotenzial. Neben dem Auftreten potenzieller Nebenwirkungen sollte bei einem therapeutischen Einsatz von NSAIDs und Coxiben prinzipiell beachtet werden, dass Entzündungen, Schmerzen und Fieber körpereigene Schutzmechanismen darstellen und eine symptomatische Unterdrückung dieser Reaktionen nur sinnvoll und notwendig ist, wenn die Reaktionen überschießen, d. h. nicht in einem normalen Rahmen verlaufen oder die Lebensqualität über ein gewisses Maß beeinträchtigt wird. Abbildung 8 zeigt eine Übersicht der verschiedenen prostaglandinvermittelten Effekte, die durch Coxibe und traditionelle NSAIDs beeinflusst werden.



**Abbildung 8: Übersicht der biologischen Effekte der COX-1- und der COX-2-abhängig gebildeten Prostaglandine und ihre Beeinflussung durch Coxibe und traditionelle NSAIDs. Eigene Darstellung.**

Das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen ist primär von der eingesetzten Dosis abhängig, wobei höhere Dosierungen gleichzeitig zu einer gesteigerten therapeutischen Wirksamkeit und einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führen. Das Auftreten von Nebenwirkungen wird zudem durch gleichzeitig vorliegende Risikofaktoren beeinflusst. Hierzu zählen individuelle und rassebedingte Einflüsse wie die genetisch festgelegte Enzymausstattung, das Alter, bestehende Grunderkrankungen und Umweltfaktoren (Fleischer et al., 2008; Paulson et al., 1999). Katzen weisen dabei aufgrund ihrer eingeschränkten Fähigkeit zur Glucuronidierung grundsätzlich ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko auf. Bei den NSAIDs zählen hierzu insbesondere Acetylsalicylsäure, Carprofen und Paracetamol (Parton et al., 2000; Taylor et al., 1996).

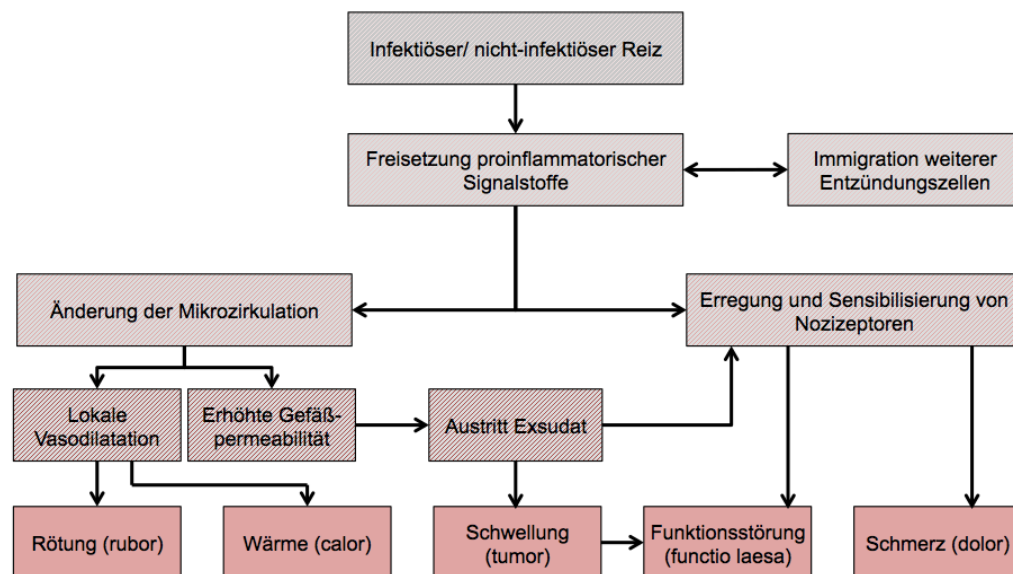
Die Auswertung von Pharmakovigilanz-Daten aus den USA und England zeigen, dass durch NSAID-bedingte Nebenwirkungen bei Hunden und Katzen meist innerhalb von 14 bis 30 Tagen (Range 3 bis 90 Tage) nach Behandlungsbeginn auftreten. Den größten Anteil der Nebenwirkungsmeldungen nehmen dabei gastrointestinale Ereignisse ein (Hampshire et al., 2004; Hunt et al., 2015b). Die gastrointestinale Toxizität ist folglich der häufigste limitierende Faktor für den therapeutischen Einsatz von NSAIDs und für eine vergleichende Beurteilung des Nebenwirkungsprofils mit den Coxiben von besonderem Interesse.

### 2.3.1. Antiphlogistische Wirkung

Entzündungen sind komplexe Abwehrreaktionen des Organismus, die durch chemische (z. B. Säuren, Toxine), immunologische (z. B. Allergene), physikalische (z. B. thermischer oder mechanischer Natur wie Druck, Reibung, Verletzungen, Verbrennungen) oder mikrobielle Reize (z. B. Bakterien, Viren, Parasiten) hervorgerufen werden können. Unter normalen Umständen stellen Entzündungen Schutzfunktionen dar, die der Beseitigung des auslösenden Reizes dienen und die Voraussetzungen für Reparaturvorgänge schaffen. Der aktive Prozess, der das geschädigte Gewebe, beteiligte Blutgefäße und das umgebende Bindegewebe betrifft sowie das Immunsystem aktiviert, führt zu den typischen Kardinalsymptomen einer Entzündungsreaktion. Hierzu zählen Rötung (*lat. rubor*), Schwellung (*lat. tumor*), Erwärmung (*lat. calor*), Schmerz (*lat. dolor*) und eine Einschränkung der Gewebefunktion (*lat. functio laesa*). Vermittelt werden diese klassischen Entzündungszeichen durch proinflammatorische Signalstoffe des Körpers, die aus unterschiedlichen Zellen freigesetzt werden. Zwischen diesen Mediatoren besteht eine Vielzahl an Interaktionen, die additiven, synergistischen oder auch antagonistischen Charakter haben können (Davies et al., 1984; Gallin et al., 1999; Seibert et al., 1994).

In der Initialphase einer akuten Entzündung kommt es als Antwort auf einen Reiz zu einer Ausschüttung verschiedener Entzündungsmediatoren (v.a. Leukotriene, Interleukine, Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$ , Bradykinin, Histamin) aus den in peripheren Geweben lokal vorliegenden Immunzellen (v.a. Makrophagen, Mastzellen, Lymphozyten) und Fibroblasten. Hierdurch erfolgt eine schnelle Heraufregulation der COX-2-Expression, insbesondere in Makrophagen und Endothelzellen der Gefäße, die von einer Steigerung der Prostaglandin-Synthese (v.a. PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) begleitet wird. Im späteren Verlauf der Entzündung beteiligen sich zudem in das Gewebe einwandernde Immunzellen wie Granulozyten und Monozyten an der Prostaglandin-Synthese (Gilroy et al., 1999; Lee et al., 1992; Masferrer et al., 1994a; Nantel et al., 1999b; Seibert et al., 1994; Vane et al., 1994). Durch ihre gefäßerweiternde Wirkung auf Arteriolen führen die Prostaglandine zu einer Erhöhung der Durchblutung und vermehrten Anschwellung von im Blut zirkulierenden Immunzellen. Daneben steigern Prostaglandine über synergistische Effekte mit den beiden Mediatoren Histamin und Bradykinin die Durchlässigkeit der Kapillaren und ermöglichen hierdurch den Austritt von Plasmaproteinen und Flüs-

sigkeit in das Gewebe. Aus diesen Veränderungen der Mikrozirkulation resultieren die Rötung, Erwärmung und Schwellung (Ödem) des entzündeten Gewebes (Davies et al., 1984; Portanova et al., 1996; Seibert et al., 1994). Daneben kommt es durch verschiedene Entzündungsmediatoren (v.a. Leukotriene, Bradykinin, Histamin) und dem erhöhten mechanischen Druck aufgrund des Gewebeödems zu einer Aktivierung lokaler Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren). Prostaglandine sind an dieser Aktivierung nicht direkt beteiligt, führen aber durch Herabsetzen der Reizschwelle der Nozizeptoren zu einer Steigerung des Schmerzempfindens und der Schmerzempfindlichkeit (Davies et al., 1984; Portanova et al., 1996; Tyers & Haywood, 1978). In Kapitel 2.3.2. findet sich eine genauere Beschreibung dieses Mechanismus. Eine Übersicht der Vorgänge, die im Rahmen von Entzündungen ablaufen, ist in Abbildung 9 schematisch dargestellt.



**Abbildung 9: Entstehung der typischen Entzündungssymptomatik.** Eigene Darstellung in Anlehnung an Mutschler et al., 2012a.

Coxibe führen durch die Hemmung der COX-2-Aktivität zu einer Verringerung der prostaglandinvermittelten Entzündungsvorgänge und den damit verbundenen Symptomen Rötung, Erwärmung, Schwellung und Schmerz (Drag et al., 2007; Masferrer et al., 1994a; Portanova et al., 1996; Schmid et al., 2010a; Seibert et al., 1994; Zhang et al., 1997). Um ihre antiphlogistische Wirkung zu entfalten, müssen die Wirkstoffe am Ort der Entzündung vorliegen. Erreicht wird dies zum einen durch eine vermehrte Wirkstoff-Anschwemmung aufgrund der entzündungsbedingt gesteigerten Durchblutung und Gefäßdurchlässigkeit. Zum anderen kommt es durch das Prinzip der sogenannten Ionenfalle zusätzlich zur Akkumula-

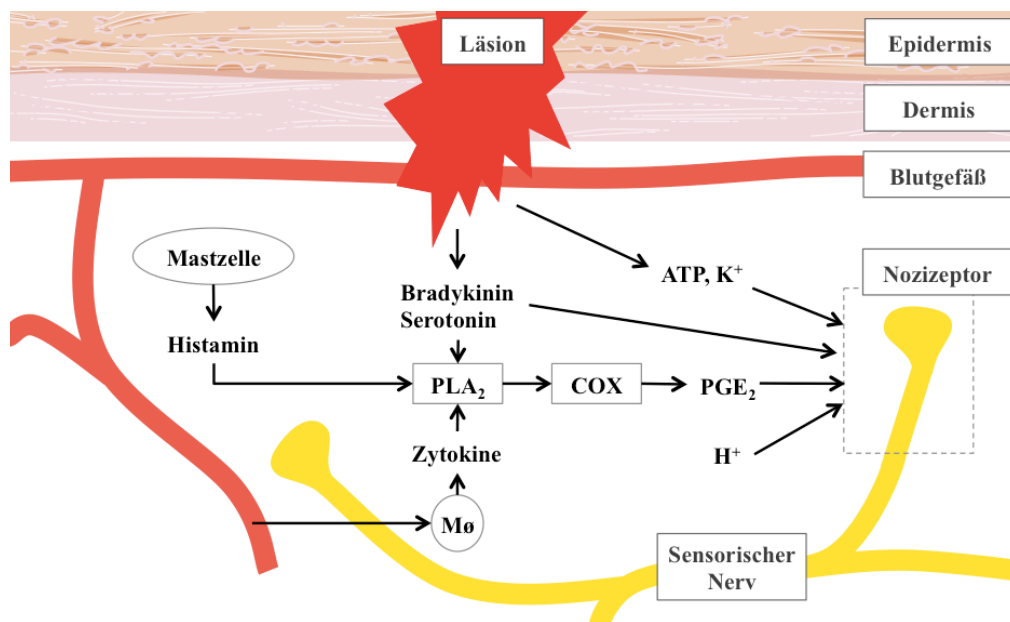
tion des Wirkstoffs. Dieses Prinzip ist darauf zurückzuführen, dass NSAIDs im erniedrigten extrazellulären pH-Wert des Entzündungsgebietes ungeladen vorliegen und in diesem Zustand durch die Lipidmembrane in die vorliegenden Zellen hineindiffundieren können. Im Inneren der Zellen werden die Wirkstoffmoleküle aufgrund des höheren pH-Wertes ionisiert, sind auf diese Weise nicht mehr lipid-durchgängig und können die Zellen nicht mehr verlassen. Diese Akkumulation kann, je nach Stärke des Säurecharakters des Wirkstoffes, dazu führen, dass sehr hohe Wirkstoffkonzentrationen im entzündeten Gebiet erreicht werden und diese eine länger andauernde antiphlogistische Wirkung vermitteln als die Plasmahalbwertszeiten der Wirkstoffe vermuten lassen (Ellis & Blake, 1993; Graf et al., 1975).

Unter normalen Umständen stellt die von Coxiben bedingte Unterdrückung der Entzündungsreaktion eine rein symptomatische Therapie dar. Da es sich um eine körpereigene Abwehrreaktion handelt, die selbstlimitierend ist und in erster Linie der Wiederherstellung der Gewebestruktur und -funktion dient, ist ein medikamentöser Eingriff nur angezeigt, wenn die Lebensqualität durch die Entzündungssymptome übermäßig beeinträchtigt wird. In Fällen überschießender oder chronischer Entzündungsreaktionen, die sich selbst unterhalten und zu fortschreitenden Gewebeschädigungen sowie persistierenden Schmerzen führen, ist eine therapeutische Intervention hingegen sinnvoll oder gar erforderlich. In der Tiermedizin von besonderem Interesse sind insbesondere chronische Entzündungsgeschehen in Form degenerativer Gelenkerkrankungen. Für den Hund wurde anhand histologischer Untersuchung nachgewiesen, dass an den Entzündungs- und Schmerzzuständen der Osteoarthritis vorrangig die COX-2 beteiligt ist (Lascelles et al., 2009). Übereinstimmend bestätigen auch klinische Studien, dass Coxibe eine gute antiphlogistische Wirksamkeit bei Osteoarthritis besitzen und zu einer deutlichen Verbesserung der entzündungsbedingten Symptomatik führen (Autefage et al., 2011; Hanson et al., 2006; Payne-Johnson, 2009; Pollmeier et al., 2006; Reymond et al., 2012; Six, 2012; Vilar, 2013; Walton et al., 2014). Für Katzen liegen aktuell weder Untersuchungsergebnisse chronischer Entzündungen, noch Studien zum klinischen Einsatz bei degenerativen Gelenkerkrankungen vor. Die Wirksamkeit der Coxibe bei akuten Entzündungen wurde aber gezeigt (Giraudel et al., 2010; Pelligand et al., 2012; Sano et al., 2012).



### 2.3.2. Analgetische Wirkung

Schmerz entsteht durch die Aktivierung freier Nervenendigungen sensorischer Neuronen, den sogenannten Nozizeptoren. Die Aktivierung kann durch thermische, mechanische und chemische Reize (z. B. Capsacain) sowie durch Faktoren, die nach Gewebeschädigung freigesetzt werden (z. B. Kalium-, Wasserstoffionen, Adenosintriphosphat), ausgelöst werden. Die nachfolgende Abbildung 10 zeigt eine schematische Darstellung der Aktivierung von Nozizeptoren im peripheren Gewebe.



**Abbildung 10: Schematische Darstellung der Aktivierung von Nozizeption bei einer Läsion des peripheren Gewebes.** Bei einer Gewebeschädigung kommt es zur Freisetzung chemischer Signalstoffe aus den geschädigten Zellen und aus Zellen des Immunsystems. Die Signalstoffe sensibilisieren und aktivieren die Nozizeptoren an den freien Endigungen sensorischer Nerven und lösen so einen nozizeptiven Reiz aus. ATP: Adenosintriphosphat; COX: Cyclooxygenase; H<sup>+</sup>: Wasserstoff-Ion; K<sup>+</sup>: Kalium-Ionen; Mø: Makrophage; PLA<sub>2</sub>: Phospholipase A<sub>2</sub>. Eigene Darstellung in Anlehnung an Klinker et al., 2005 und Mutschler et al., 2012b; erstellt mit Servier Medical Art (<http://www.servier.com>).

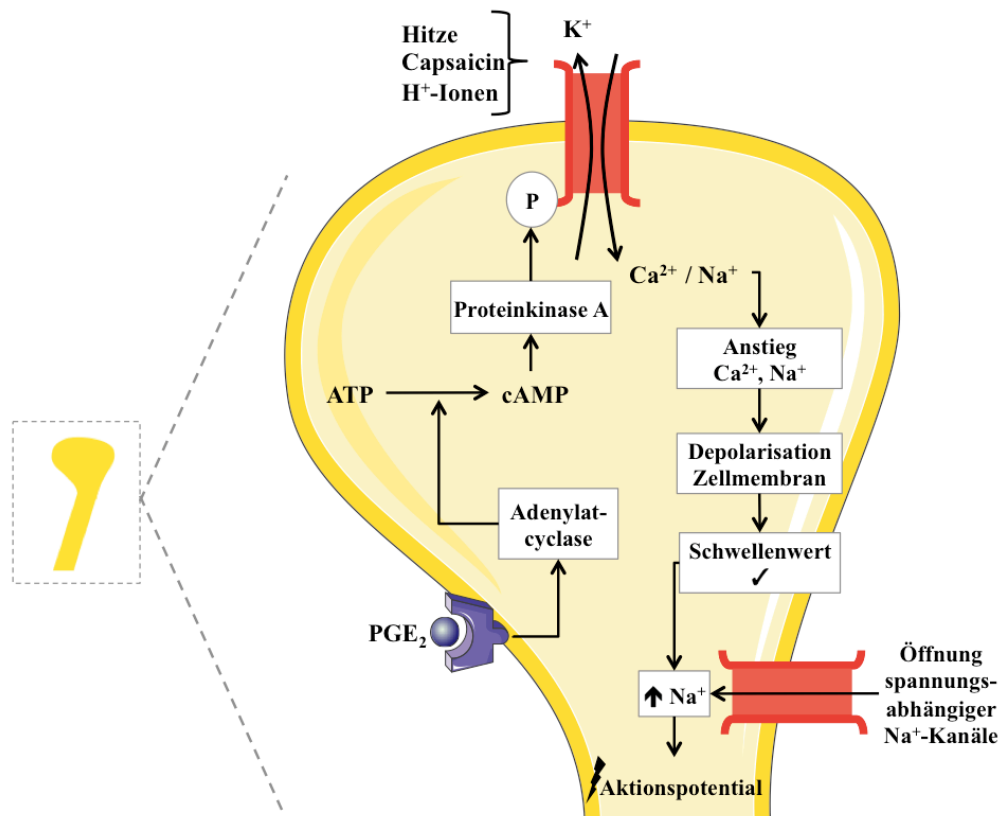
Über die Öffnung der Nozizeptoren-assoziierten Ionenkanäle führen die Reize zu einem Einstrom von Kationen (Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>) und vermindern das Membranpotential der Nervenzelle (Depolarisation). Wird hierbei ein gewisser Schwellenwert erreicht, kommt es zu einer vorübergehenden Öffnung spannungsabhängiger Natriumkanäle, die das Signal verstärken und ein Aktionspotential auslösen. Das Signal wird über die Nervenfasern an das Hinterhorn des Rückenmarks weitergeleitet. Dort kommt es einerseits zu einer Reflexverschaltung und andererseits zur Umschaltung auf aufsteigende Nervenbahnen (Tractus spinothalamicus, Tractus spinoreticularis), die den nozizeptiven Reiz an den Hypothalamus weiterleiten.

Hier werden die Neurone erneut umgeschaltet, u.a. auf Projektionen in die Cortex, dem Ort der Schmerzwahrnehmung (Besson & Chaouch, 1987; Davies et al., 1984; McCleskey & Gold, 1999; Millan, 1999; Tominaga et al., 1998; Willis Jr., 1985).

Der durch die COX-2 bedingte starke Anstieg der Prostaglandin-Konzentrationen bei einer Gewebeschädigungen oder Entzündung führt zu einer Steigerung des Schmerzempfindens (Hyperalgesie) und der Schmerzempfindlichkeit (Allodynie) (Guay et al., 2004; Seibert et al., 1994). Im peripheren Gewebe vermitteln die Prostaglandine diesen Effekt über die Sensibilisierung der Nozizeptoren gegenüber schmerzauslösenden Reizen. Die Absenkung der Reizschwelle führt zu einer erleichterten Ausbildung von Aktionspotenzialen und damit einer gesteigerten Reizantwort. Untersuchungen an Tiermodellen zeigen, dass die Sensibilisierung der Schmerzrezeptoren insbesondere durch die Prostaglandine PGE<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> vermittelt wird (Bley et al., 1998; Gold et al., 1996; Mense, 1981; Moncada et al., 1975; Moriyama et al., 2005; Murata et al., 1997; Narumiya et al., 1999; Portanova et al., 1996; Reinold et al., 2005; Stock et al., 2001; Trebino et al., 2003; Tyers & Haywood, 1978). Eine schematische Darstellung dieser Vorgänge ist in Abbildung 11 dargestellt.

Neben der Konzentration der Prostaglandine spielt bei der Sensibilisierung der Schmerzrezeptoren auch die Dauer der Exposition eine entscheidende Rolle (Ferreira, 1972). Bei längerfristiger Anwesenheit erhöhter Prostaglandin-Konzentrationen werden im peripheren Gewebe zusätzlich sogenannte schlafende Nozizeptoren, die im Normalzustand nicht oder nur schwer erregbar sind, gegenüber schmerzauslösenden Reizen empfindlich und intensivieren das Schmerzempfinden und die -empfindlichkeit (Heppelmann et al., 1984; Schaible & Schmidt, 1988). Die erhöhte neuronale Aktivität, die durch eine vermehrte Entstehung von Aktionspotenzialen aufgrund der Nozizeptoren-Sensibilisierung ausgelöst wird, führt zudem zu einer Steigerung der COX-2-Expression auf spinaler Ebene (Beiche et al., 1996; Guay et al., 2004; Samad et al., 2001; Willingale et al., 1997). Das im Dorsalhorn des Rückenmarks vorrangig synthetisierte PGE<sub>2</sub> hemmt die Freisetzung inhibitorischer Neurotransmitter, die im Normalfall die Erregbarkeit der postsynaptischen Neurone und somit die Weiterleitung der Schmerzsignale an das Gehirn begrenzen (Ahmadi et al., 2002; Harvey et al., 2004). Die PGE<sub>2</sub>-vermittelte Modulation der Signalverschaltung im Rückenmark führt über die Er-

höhung der neuronalen Transmission zu einer verstärkten Nozizeption (Baba et al., 2001; Ferreira & Lorenzetti, 1996; Goppelt-Strube & Beiche, 1997; Guay et al., 2004; Malmberg & Yaksh, 1992b, 1992a; Svensson & Yaksh, 2002; Willingale et al., 1997).



**Abbildung 11: Schematische Darstellung der Aktivierung und Sensibilisierung von Nozizeptoren.** Die durch PGE<sub>2</sub> ausgelöste Signalkaskade führt zur Phosphorylierung des Nozizeptors und erniedrigt auf diese Weise die Reizschwelle für die Öffnung der assoziierten Ionenkanäle. Der Einstrom von Na<sup>+</sup> und Ca<sup>2+</sup> durch die Aktivierung des Nozizeptors führt über die Veränderung des intrazellulären Ionenmilieus zur Depolarisation der Zellmembran. Überschreitet diese einen gewissen Schwellenwert, kommt es durch die Öffnung spannungsabhängiger Na<sup>+</sup>-Kanäle zur Auslösung eines Aktionspotenzials, das über die Nervenfasern an das Rückenmark weitergeleitet wird. ATP: Adenosintriphosphat; cAMP: cyclisches Adenosinmonophosphat; Ca<sup>2+</sup>: Calcium-Ionen; K<sup>+</sup>: Kalium-Ionen; Na<sup>+</sup>: Natrium-Ionen; P: Phosphat; PGE<sub>2</sub>: Prostaglandin E<sub>2</sub>. Eigene Darstellung in Anlehnung an Klinker et al., 2005 und Mutschler et al., 2012b; erstellt mit Servier Medical Art (<http://www.servier.com>).

Zusammengefasst bewirken die prostaglandinvermittelten Effekte eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit bei Gewebeschädigung (Hyperalgesie) und eine Schmerzempfindung bei normalerweise nicht schmerzhaften Reizen (Allodynie). Nach der Sensibilisierung können beispielsweise thermosensitive Nozizeptoren bereits durch Temperaturen ab 35°C aktiviert werden und aufgrund der normalen Körpertemperatur zur Entstehung spontaner Aktionspotenziale und Schmerzempfinden führen (Moriyama et al., 2005; Narumiya et al., 1999). Über die Hemmung der COX-2-bedingten Prostaglandin-Synthese normalisieren Coxibe und traditio-

nelle NSAIDs die Erregbarkeit der Nozizeptoren und unterdrücken auf diese Weise eine Hyperalgesie und Allodynie (Samad et al., 2001; Seibert et al., 1994; Veiga et al., 2004; Zhang et al., 1997). Untersuchungen an Tiermodellen belegen dabei eine gute analgetische Wirksamkeit der Coxibe, die aufgrund ihrer Selektivität für die COX-2 der analgetischen Wirkung traditioneller NSAIDs überlegen ist (Samad et al., 2001; Seibert et al., 1994; Veiga et al., 2004; Willingale et al., 1997; Zhang et al., 1997). Übereinstimmend zeigen klinische und epidemiologische Studien, dass die Anwendung von Coxiben zu einer reproduzierbaren und effektiven Linderung von muskuloskelettalen (chronisch/ akut) sowie postoperativen Schmerzen bei Hunden und Katzen führt (Giraudel et al., 2010; Grandemange et al., 2013; Gruet et al., 2013; Kamata et al., 2012; King et al., 2012b; Kondo et al., 2012; Reymond et al., 2012; Ryan et al., 2006; Six, 2012).

### **2.3.3. Antipyretische Wirkung**

Fieber entsteht durch eine Sollwert-Erhöhung der Körpertemperatur im Hypothalamus. Auslöser hierfür sind Bestandteile infektiöser Noxen (v.a. bakterielles LPS) und entzündungsbedingt freigesetzte Zytokine (v.a. Interleukin-1 $\beta$ , Tumornekrose-Faktor  $\alpha$ ), die im Blutkreislauf zirkulieren und auf diese Weise das Organum vasculosum laminae terminalis (OVLT) erreichen. Hierbei handelt es sich um einen Teil der Blut-Hirn-Schranke des dritten Hirnventrikels, an dem aufgrund der fenestrierten Kapillaren ein intensiver Kontakt zwischen im Blut zirkulierenden Stoffen und Zellen des Gehirngewebes besteht. Dort kommt es in den Endothelzellen und in den perivaskulären Mikroglia zu einer gesteigerten Expression der COX-2 und Erhöhung der PGE<sub>2</sub>-Konzentration (Breder et al., 1995; Breder & Saper, 1996; Cao et al., 1996; Ek et al., 2001; Elmquist et al., 1997; Li et al., 2001; Li et al., 1999; Matsumura et al., 1998; Quan et al., 1998; Samad et al., 2001; Stitt, 1985; Ushikubi et al., 1998). PGE<sub>2</sub> diffundiert zu den nahegelegenen Neuronen des Temperaturregulationszentrums im Nucleus praepopticus medianus des Hypothalamus und führt über die Aktivierung von EP<sub>3</sub>-Rezeptoren zu einer Erhöhung des Körpertemperatur-Sollwertes (Cao et al., 1996; Lazarus et al., 2007; Stitt, 1985; Ushikubi et al., 1998).

Für die Kleintiermedizin liegen aktuell keine Studien zur antipyretischen Wirksamkeit der Coxibe vor. Aufgrund der allgemein anerkannten antipyretischen Wirksamkeit traditioneller NSAIDs, die experimentell und in einer klinischen Feldstudie für Katzen bestätigt wurde sowie der ausschließlichen COX-2-

Beteiligung an der Fieberreaktion ist davon auszugehen, dass Coxibe eine gute fiebersenkende Wirksamkeit vermitteln (Glew et al., 1996; Justus & Quirke, 1995). In experimentellen Studien an Mäusen wurde gezeigt, dass sowohl die medikamentöse Hemmung als auch die genetische Deaktivierung der COX-2 zu einer Minderung bzw. Unterdrückung der Fieberreaktion führt (Li et al., 2001; Li et al., 1999).

#### **2.3.4. Chemoprotektive Effekte**

Bereits seit Beginn der 1990er Jahre beschäftigt sich die Forschung intensiv mit der potenziell antineoplastischen Wirkung von NSAIDs, nachdem eine Studie aus der Humanmedizin eine signifikante Korrelation zwischen der regelmäßigen Einnahme von Acetylsalicylsäure und einem reduzierten Risiko für kolorektale Karzinome aufzeigte (Kune et al., 1988). Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Entstehung von Tumoren und chronischen Gewebeirritationen bzw. -entzündungen wurde bereits vor über einem Jahrhundert erstmals postuliert (Virchow, 1864). Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen, dass insbesondere die COX-2 an der Tumorgenese und -proliferation beteiligt ist (Cao & Prescott, 2002). In histologischen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass die COX-2 spezieübergreifend in einem großen Anteil verschiedener epithelialer und mesenchymaler Neoplasien überexprimiert vorliegt (Beam et al., 2003; Borzacchiello et al., 2007; Chan et al., 1999b; de Almeida et al., 2001; Dore et al., 2003; Ferrandina et al., 2002; Gupta et al., 2000; Hayes et al., 2006; Hazar et al., 2004; Khan et al., 2000; Li et al., 2004; McEntee et al., 2002; Miyata et al., 2003; Mohammed et al., 2004; Mohammed et al., 1999; Mullins et al., 2004; Newman & Mrkonjich, 2006; Parrett et al., 1997; Pires et al., 2010; Sayasith et al., 2009; Secchiero et al., 2005; Soslow et al., 2000; Tucker et al., 1999; Williams et al., 1997). Forschungen an Tiermodellen und kultivierten Tumorzellen zeigen, dass die Überexpression der COX-2 mit einer gesteigerten Angiogenese, erhöhten Zellproliferation sowie einer verminderten Apoptoserate verbunden ist. Sie soll auf diese Weise zur Entstehung, zum Wachstum und zur Metastasierung der Tumore beitragen (Lanza-Jacoby et al., 2003; Masferrer et al., 2000; Oshima et al., 1996; Tsujii & DuBois, 1995; Tsujii et al., 1998). Übereinstimmend weisen epidemiologische Studien auf eine kürzere Überlebenszeit und auf ein aggressiveres Tumorstadium bei einer Überexpression der COX-2 im Tumorgewebe hin (Lavalle et al., 2009; Millanta et al., 2006; Mullins et al., 2004; Queiroga et al.,

2010; Sood, 2013). Darüber hinaus konnte in Tiermodellen und kultivierten Tumorzellen gezeigt werden, dass eine selektive Hemmung der COX-2 den proneoplastischen Effekten entgegenwirkt und zu einer reduzierten bzw. verzögerten Tumorgenese, -proliferation und -metastasierung führt (Chang et al., 2004; Heller et al., 2004; Kawamori et al., 1998; Lanza-Jacoby et al., 2003; Lee et al., 2001; Masferrer et al., 2000; Oshima et al., 1996; Oshima et al., 2001; Pang et al., 2014; Reddy et al., 2000; Tseng et al., 2002; Wolfesberger et al., 2006; Wun et al., 2004). Aufgrund des experimentellen Charakters und der Beschränkung auf einige wenige Tumorarten (Kolon-, Mamma-, Pankreas-, Plattenepithelkarzinom und Osteosarkom) können diese Ergebnisse jedoch nicht verallgemeinert und auf alle COX-2 überexprimierenden Tumorzellen übertragen werden. Erste klinische Studien an Mensch und Hund weisen ebenfalls auf einen positiven Einfluss von Coxiben und NSAIDs auf verschiedene Parameter des Tumorwachstums hin, sind jedoch aufgrund geringer Fallzahlen in ihrer Aussagekraft eingeschränkt (Arber et al., 2006; Boria et al., 2004; Knapp et al., 2000; Knottenbelt et al., 2000; McMillan et al., 2011; Mohammed et al., 2002; Schmidt et al., 2001; Sood, 2013; Sorenmo et al., 2004; Souza et al., 2009). Die einzige an Katzen durchgeführte klinische Studie konnte dagegen keinen Einfluss nichtselektiver NSAIDs auf das Fortschreiten von Tumorerkrankungen nachweisen (Borrego et al., 2009). Eine Übersicht von Neoplasien, die histologischen Untersuchungen zufolge eine erhöhte COX-2-Expression aufweisen und der Effekte einer Therapie mit Coxiben sind nachfolgend in Tabelle 13 dargestellt. Um die Effektivität einzelner Wirkstoffe bei den verschiedenen Tumorarten bei Hund und Katze zu beurteilen und Empfehlungen zur Arzneimittelwahl, Dosierung und Länge der Anwendung auszusprechen, sind weitere klinische Studien an größeren Populationen notwendig. Auf Grundlage des aktuellen Forschungsstandes kann jedoch, eine gute individuelle Verträglichkeit der Coxibe vorausgesetzt, eine alleinige oder zur Chemotherapie ergänzende palliative Verabreichung in Betracht gezogen werden.

Neoplasie	COX-2-Überexpression / antineoplastischer Effekt Coxib			Studie/n
	Katze	Hund	Mensch	
<i>Reproduktionsorgane</i>				Basu et al., 2005 Borzacchiello et al., 2007 Dore et al., 2003 Ferrandina et al., 2002 Gupta et al., 2000 Li et al., 2004 Millanta et al., 2006 Mohammed et al., 2004 Parrett et al., 1997 Sayasith et al., 2009 Sood, 2013 Sorenmo et al., 2004 Soslow et al., 2000 Souza et al., 2009
Mammakarzinom	✓ / -	✓ / ✓	✓ / ✓	
Ovarialkarzinom	- / -	✓ / -	✓ / ✓	
Zervixkarzinom	- / -	- / -	✓ / ✓	
Prostatakarzinom	✓ / -	✓ / ✓	✓ / -	
<i>GIT</i>				Beam et al., 2003 McEntee et al., 2002 Newman et al., 2006 Tucker et al., 1999 Williams et al., 1997
Intestinales Karzinom	-° / -	✓ / -	✓ / ✓	
Pankreaskarzinom	✓ / -	- / -	✓ / -	
<i>Harntrakt</i>				Beam et al., 2003 Khan et al., 2000 Miyata et al., 2003 Mohammed et al., 1999
Nierenkarzinom	- / -	✓ / -	✓ / -	
Übergangszellkarzinom Blase	✓ / -	✓ / ✓	✓ / -	
<i>Knochen</i>				Mullins et al., 2004 Wolfesberger et al., 2006
Osteosarkom	- / -	✓ / ✓	- / -	
<i>Äußere (Schleim-)Haut</i>				Beam et al., 2003 Bundscherer et al., 2008 Chan et al., 1999 De Almeida et al., 2001 Denkert et al., 2001 Hayes et al., 2006 Lee et al., 2001 Mohammed et al., 2004 Pires et al., 2010
Plattenepithelkarzinome	✓ / -	✓ / ✓	✓ / ✓	
Melanom	- / -	✓ / ✓	✓ / ✓	
Fibrosarkom	-° / -	-° / -	- / -	
<i>Lymphatisches &amp; blut- bildendes System</i>				Beam et al., 2003 Hazar et al., 2004 Mohammed et al., 2004 Secchiero et al., 2005 Wun et al., 2004
Lymphom	-° / -	-° / -	✓ / ✓	
Leukämie	- / -	- / -	✓ / ✓	

**Tabelle 13: Übersicht von Neoplasien mit COX-2-Überexpression.** Die antineoplastischen Effekte der Coxibe beziehen sich sowohl auf *in-vivo* als auch *in-vitro* Untersuchungen bei der jeweiligen Spezies. ✓ = COX-2-Überexpression und/oder antineoplastischer Effekt von Coxiben in einem Teil der untersuchten Proben. -° = vorliegende Untersuchungsergebnisse zeigen keine COX-2-Überexpression bzw. keinen antineoplastischen Effekt von Coxiben. - = Keine Untersuchungsergebnisse vorliegend. Eigene Darstellung.

### 2.3.5. Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt

Der Magen-Darm-Trakt (Gastrointestinaltrakt, GIT) ist sowohl bei Hunden und Katzen als auch bei Menschen der Bereich, in dem NSAIDs die höchste Toxizität aufweisen (Autefage & Gossellin, 2007; Bergh & Budberg, 2005; Doig et al., 2000; EMA, 2014c, 2014b, 2016c, 2016b; Gunew et al., 2008; Hanson et al., 2006; Lascelles et al., 2001; Luna et al., 2007; Mansa et al., 2007; Pollmeier et al.,

2006; Raekallio et al., 2006; Ryan et al., 2006). Vergleichende Studien deuten darauf hin, dass selektive COX-2-Hemmstoffe tendenziell mit einer niedrigeren Frequenz gastrointestinaler Nebenwirkungen verbunden sind als traditionelle NSAIDs (Edamura et al., 2012; Giraudel et al., 2010; Grandemange et al., 2013; Gruet et al., 2011, 2013; Hanson et al., 2006; Kamata et al., 2012; Payne-Johnson et al., 2015; Pollmeier et al., 2006; Reymond et al., 2012; Sano et al., 2012; Six, 2012; Sparkes et al., 2010; Wooten et al., 2009). Hunde und Katzen zeigen hierbei ein Spektrum, das von milden Reizungen und Entzündungen über Erosionen und Ulzerationen bis hin zu lebensbedrohlichen Perforationen reicht und mit den klinischen Symptomen Anorexie, (blutiges) Erbrechen, (blutiger) Durchfall/ weicher Kot, schmerzhaftes Abdomen, Lethargie, Anämie und dem Tod assoziiert sein können (Dow et al., 1990; Hinton et al., 2002; Jones et al., 1992; Konturek et al., 1981; Stanton & Bright, 1989; Wallace et al., 1990; Whittle et al., 1985). Analysen aus dem veterinär- und humanmedizinischen Bereich weisen darauf hin, dass das NSAID-bedingte Risiko gastrointestinaler Ereignisse durch bestehende Durchblutungsstörungen (z. B. bei Schockzuständen, Dehydration) oder die zeitgleiche Anwendung von Glukokortikoiden gesteigert wird und positiv mit der Dosierung und in der Vorgeschichte aufgetretenen gastrointestinalen Störungen bei NSAID-Anwendung korreliert (Allison et al., 1992; Gabriel et al., 1991; García & Jick, 1994; Griffin et al., 1991; Hinton et al., 2002; Lascelles et al., 2005a).

Zurückzuführen ist die gastrointestinale Toxizität auf zwei verschiedene Mechanismen. Zum einen können NSAIDs lokale Irritationen der Schleimhaut hervorrufen, die durch eine Ansammlung des Wirkstoffs aufgrund des Prinzips der Ionenfalle entstehen. Dieser Effekt entwickelt sich, da die Wirkstoffmoleküle saurer Verbindungen im niedrigen pH des Magensaftes überwiegend ungeladen vorliegen und in diesem Zustand durch die Lipidmembrane in die Schleimhautzellen hineindiffundieren können. Der neutrale pH-Wert innerhalb der Zellen führt dazu, dass die Wirkstoffmoleküle unter Abgabe eines Protons ( $H^+$ -Ion) zum Großteil als geladene Teilchen vorliegen. In diesem Zustand ist der Wirkstoff nicht mehr lipidgängig und kann die Zelle nicht mehr verlassen (Ellis & Blake, 1993; Schoen & Vender, 1989; Somasundaram et al., 1995). Die Ansammlung des Wirkstoffes in der Zelle führt zu einer erhöhten Protonen-Konzentration in der Zelle, die über die Entkopplung der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung die Atmungskette

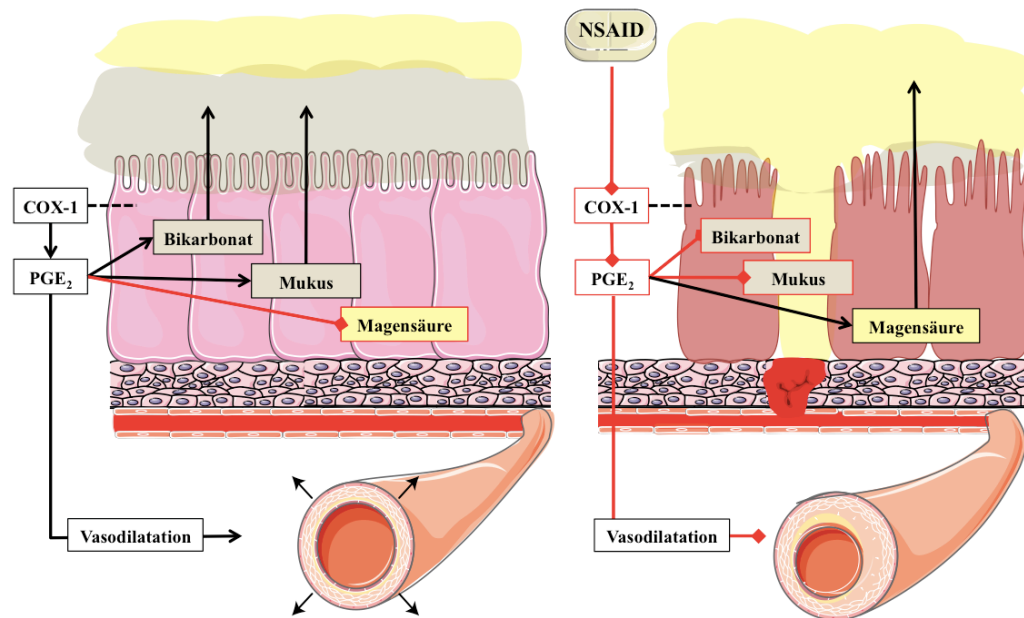


hemmt und einen sinkenden ATP-Spiegel in der Zelle verursacht. Dieser bedingt eine Verschiebung von Calcium-Ionen aus den Mitochondrien in das Zytosol der Zelle und ruft dort eine Aktivierung Calcium-abhängiger Enzyme hervor, die zur Entstehung freier Sauerstoffradikale und dem Abbau wichtiger zellulärer Strukturen führen. Dies schädigt das Zytoskelett der Zelle und löst zusammen mit der ATP-Verarmung, die zu einer Lockerung der Zellverbindungen untereinander führt, eine erhöhte Permeabilität der Mukosa aus. Aufgrund der gestörten Barriere können luminal Faktoren, wie Bakterien oder die körpereigene Magensäure und Gallenflüssigkeit, die Schleimhaut angreifen und hierdurch Reizungen, Entzündungen und Läsionen hervorrufen (Bjarnason et al., 1993; Mahmud et al., 1996; Somasundaram et al., 1995; Somasundaram et al., 1997; Tibble et al., 2000).

Die Intensität der direkten Schädigung ist davon abhängig, in welchem Ausmaß der Wirkstoff dem Prinzip der Ionenfalle unterliegt und daher bei starken Säuren ausgeprägter als bei schwachen Säuren. Da Coxibe eine heterogene Stoffgruppe mit verschiedenen Säurestärken sind, unterscheiden sich die einzelnen Coxibe im Ausmaß dieses Effektes. Im Vergleich zu traditionellen NSAIDs zeichnen sich die meisten Coxibe jedoch durch einen schwächeren Säurecharakter aus und zeigen daher eine geringere lokale Reizwirkung (Fornai et al., 2014; Mahmud et al., 1996; Tibble et al., 2000).

Der zweite Mechanismus der die gastrointestinale Toxizität verursacht, beruht auf der Synthesehemmung von Prostaglandinen. Insbesondere  $\text{PGE}_2$  und  $\text{PGI}_2$  vermitteln im Magen und Dünndarm wichtige protektive Effekte, deren Ausfall eine reduzierte Durchblutung der Schleimhaut sowie eine verminderte Sekretion von Mukus und Bikarbonat bei gleichzeitig ausbleibender Hemmung der Magensäuresekretion zur Folge hat (Allen & Garner, 1980; Gerkens et al., 1978; Main & Whittle, 1975; Shorrock & Rees, 1988; Smeaton et al., 1983; Takeuchi et al., 1999; Vane & Botting, 1998; Whittle, 1977). Aufgrund der Abnahme der schützenden Mukus-Bikarbonat-Barriere zwischen Magenschleimhaut und Magensäure sowie der eingeschränkten Neutralisation des Dünndarminhalts kann es im Magen und im Dünndarm zu magensäurebedingten Reizungen und Läsionen kommen (Main & Whittle, 1975; Whittle et al., 1980). Zusätzlich kann die Mangel durchblutung aufgrund einer verminderten Sauerstoff- und Nährstoffversorgung und einem ungenügendem Abtransport von Stoffwechselprodukten zu ischämiebedingten Schädigungen der Schleimhautzellen führen (Main & Whittle, 1975;

Shorrock & Rees, 1988; Whittle, 1977; Whittle et al., 1980). Die nachfolgende Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der physiologischen Schutzfunktionen der Prostaglandine und der NSAID-bedingten indirekten Schädigung der Magenschleimhaut.



**Abbildung 12: Übersicht der physiologischen Schutzfunktionen von Prostaglandinen im Magen (links) und des Mechanismus der indirekten Schädigung durch NSAIDs (rechts).** Die Hemmung der COX-1-bedingten PGE<sub>2</sub>-Synthese führt über eine Beeinträchtigung der Mucus-Bikarbonat-Barriere und die vermehrte Säuresekretion zu einer Schädigung der Schleimhautzellen. Zusätzlich kommt es durch die Blockade vasodilatatorischer Effekte zu einer reduzierten Durchblutung der Schleimhaut. Die unzureichende Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen verstärkt die Schädigung der Schleimhautzellen. Fortschreitende Schädigungen führen durch den Untergang von Schleimhautzellen zur Entstehung von Läsionen unterschiedlicher Intensität. COX: Cyclooxygenase; PGE<sub>2</sub>: Prostaglandin E<sub>2</sub>; NSAID: Nichtsteroidales Antiphlogistikum. Eigene Darstellung in Anlehnung an Mutschler et al., 2007 und Feldman et al., 2016; erstellt mit Servier Medical Art (<http://www.servier.com>).

Während die direkten Effekte der NSAIDs auf den GIT von den chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes abhängig sind, wird das Ausmaß der indirekten Effekte von der Selektivität des Wirkstoffes bestimmt. Zwar wurde bei Hund, Katze und Mensch nachgewiesen, dass beide Isoformen im GIT konstitutiv exprimiert werden, jedoch überwiegt bei gesunden Individuen die Aktivität der COX-1 deutlich. Infolge dessen fällt die Prostaglandin-Biosynthese und damit der Ablauf der prostaglandinvermittelten Schutzmechanismen hauptsächlich der COX-1 zu (Kargman et al., 1996; Vane & Botting, 1998; Wilson et al., 2004; Wooten et al., 2008; Zimmermann et al., 1998). In Übereinstimmung zeigen Studien an Mäusen, Ratten, Hunden und Katzen, dass die selektive Hemmung oder genetische Deaktivierung der COX-2 mit keiner bzw. nur minimalen Änderung der Prostaglandin-

Konzentrationen im GIT verbunden ist und kein ulzerogenes Potenzial aufweist (Fornai et al., 2014; Goodman et al., 2010; Laudanno et al., 2001; Masferrer et al., 1994b; Morham et al., 1995; Punke et al., 2008; Seibert et al., 1994; Tanaka et al., 2002; Tibble et al., 2000; Wallace et al., 2000; Wooten et al., 2009). Selektive COX-1-Hemmstoffe oder die Deaktivierung des COX-1-Gens führen hingegen zu einer deutlichen Reduktion der Prostaglandin-Konzentrationen, die auf unter 1% des physiologischen Spiegels abfallen können. Überraschenderweise zeigen die COX-1-Knockout-Mäuse und Hunde, die mit selektiven COX-1-Hemmern behandelt wurden, ebenfalls keine spontanen Läsionen im GIT und bei zusätzlicher Anwendung eines traditionellen NSAIDs keine erhöhte Inzidenz von Ulzera (Langenbach et al., 1995; Sigthorsson et al., 2002; Tibble et al., 2000; Wallace et al., 2000; Wooten et al., 2009). Während für die medikamentöse Hemmung gezeigt wurde, dass die COX-1-Hemmung innerhalb weniger Stunden eine kompensatorische Heraufregulation der COX-2-Isoform hervorruft, die den Prostaglandin-Spiegel nach etwa 12 Stunden wieder auf annähernd physiologische Werte anhebt und diesen Effekt erklären könnte, konnte bei Knockout-Mäusen weder eine gesteigerte COX-2-Expression noch ein signifikanter Unterschied des Prostaglandin-Spiegels zu den Konzentrationen bei Hemmung beider Isoformen bestätigt werden (Langenbach et al., 1995; Takeuchi et al., 2010; Tanaka et al., 2002). In Übereinstimmung mit der Hypothese eines kompensatorischen Ausgleichs zwischen den Isoformen reduziert die gleichzeitige Hemmung beider Isoformen mittels traditioneller NSAIDs den Prostaglandin-Spiegel über mindestens 24 Stunden und erhöht bei Mäusen, Ratten, Hunden, Katzen und Menschen das Risiko gastrointestinaler Läsionen signifikant im Vergleich zu gesunden Individuen und Individuen, die selektive Hemmstoffe erhalten (Goldstein et al., 2005; Goodman et al., 2010; Gretzer et al., 2001; Khan et al., 1997; Laine et al., 2003; Laine et al., 2008; Punke et al., 2008; Sigthorsson et al., 2002; Takeuchi et al., 2010; Tanaka et al., 2001; Tanaka et al., 2002; Wallace et al., 2000). Auch bei Katzen ist für eine signifikante Steigerung des Risikos von Läsionen im Magen und Dünndarm eine zeitgleiche Hemmung beider Isoformen notwendig, wobei der proximale Abschnitt des Dünndarms bei dieser Spezies hiervon eine Ausnahme darzustellen scheint. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass im Duodenum der Katze bereits die selektive Hemmung der COX-1 oder der COX-2 mit einer signifikant gesteigerten Rate von Erosionen und Ulzerationen einhergeht (Satoh et al., 2013).

Zusammenfassend stimmen die Forschungsergebnisse darin überein, dass selektive Hemmstoffe, sei es der COX-2 oder COX-1, ein geringeres ulzerogenes Potenzial aufweisen als traditionelle NSAIDs. Inwiefern hierfür bei COX-1-Hemmstoffen ein kompensatorischer Mechanismus verantwortlich ist oder andere Effekte synergistisch bzw. vorrangig eine Rolle spielen, ist zum aktuellen Zeitpunkt ungeklärt. Bei COX-2-Hemmstoffen ist die geringere Gewebeschädigung auf eine Kombination aus den nur schwach ausgeprägten direkten Effekten und der weitgehenden Schonung der COX-1-abhängigen Prostaglandin-Biosynthese zurückzuführen. Beachtet werden sollte hierbei, dass die Selektivität der Coxibe mit ansteigender Dosierung verloren geht und die damit einhergehende Erhöhung der COX-1-Hemmung mit der Hemmung der gastrointestinalen Schutzfunktionen verbunden ist. Eine Analyse von Risikofaktoren bei Hunden, die mit einem Coxib behandelt wurden, bestätigt eine signifikante Verbindung zwischen hohen Dosierungen und gastrointestinaler Perforationen (Lascelles et al., 2005a).

Das reduzierte Risiko schwerwiegender Läsionen der Coxibe gegenüber traditionellen NSAIDs ist jedoch nicht automatisch mit einem insgesamt besseren gastrointestinalen Nebenwirkungsprofil gleichzusetzen. Die häufigsten Nebenwirkungen, die im täglichen klinischen Einsatz bei Hunden und Katzen im Zusammenhang mit NSAIDs auftreten, sind milde gastrointestinale Störungen wie Inappetenz, Erbrechen und Durchfall (Autefage & Gossellin, 2007; Bergh & Budsberg, 2005; Jones et al., 1992; Lascelles et al., 2005b; Mansa et al., 2007; Monteiro-Steagall et al., 2013; Pollmeier et al., 2006). Die Ursache hierfür kann prinzipiell in Reizungen und oberflächlichen Läsionen der Schleimhaut bis hin zu schwerwiegenden Läsionen (Ulzera/großflächige Erosionen) liegen, wird jedoch aufgrund der invasiven Diagnosestellung mittels Endoskopie nur in seltenen Fällen abgeklärt. Die typischen Nebenwirkungen zeigen in den meisten Fällen jedoch einen milden, selbstlimitierenden Verlauf und werden daher eher auf leichte Läsionen der Schleimhaut zurückgeführt. Übereinstimmend bestätigen Studien, die gastrointestinale Läsionen nach NSAID-Anwendung mittels Endoskopie erfasseten, dass oberflächliche Läsionen häufiger auftreten als schwerwiegende Läsionen (Allison et al., 1992; Goldstein et al., 2001; Larkai et al., 1987). Zudem sind schwerwiegende Läsionen häufig mit Hämorrhagien und daher zusätzlich mit Blutbeimischungen im Kot oder erbrochenem Mageninhalt, stark schmerzhaftem Abdomen oder Anämien verbunden (Cappell & Schein, 2000; Luna et al., 2007;

Silverstein et al., 2000; Stanton & Bright, 1989; Wolfe et al., 1999). Studien bei Hund und Mensch weisen jedoch darauf hin, dass schwerwiegende Läsionen nicht zuverlässig mit einer entsprechenden klinischen Symptomatik korrelieren. Individuen können sowohl eine klinische Symptomatik ohne Läsionen als auch Läsionen ohne klinische Symptome aufweisen (Armstrong & Blower, 1987; Dow et al., 1990; Forsyth et al., 1998; Larkai et al., 1987; Soll et al., 1991; Stanton & Bright, 1989; Wooten et al., 2010). Zu welchem Anteil die typischen klinischen Symptome auf leichte bzw. schwerwiegende Läsionen zurückzuführen sind, bleibt demnach offen (Forsyth et al., 1998; Larkai et al., 1987; Monteiro-Steagall et al., 2013). Die genannten Studien sind einzig darauf ausgerichtet, Läsionen zu erfassen und nicht die klinische Symptomatik. Sie können daher keine Antwort auf die Fragestellung der Verträglichkeit im klinischen Alltag geben.

Metaanalysen und klinische Studien in der Humanmedizin, die Unterschiede in der gastrointestinalen Verträglichkeit verschiedener Coxibe im Vergleich zu traditionellen NSAIDs untersuchten, bestätigen den Coxiben ein signifikant reduziertes Risiko für die Entwicklung der typischen, milden gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie von Ulzera (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002; Bombardier et al., 2000; Chan et al., 2010; Combe et al., 2009; Goldstein et al., 2001; Goldstein et al., 2005; Hawkey et al., 2000; Laine et al., 2008; Laine et al., 1999; Silverstein et al., 2000; Simon et al., 1999). In der Kleintiermedizin scheint derzeit die Auffassung für eine bessere gastrointestinale Verträglichkeit von COX-2-Hemmern zu herrschen, jedoch liegen zum aktuellen Zeitpunkt weder für Katzen noch für Hunde systematische Auswertungen von Studien vor, die einen signifikanten Unterschied zwischen Coxiben und traditionellen NSAIDs bestätigen (Edamura et al., 2012; Giraudel et al., 2010; Grandemange et al., 2013; Gruet et al., 2011, 2013; Hanson et al., 2006; Kamata et al., 2012; Payne-Johnson et al., 2015; Pollmeier et al., 2006; Reymond et al., 2012; Sano et al., 2012; Six, 2012; Wooten et al., 2009).

Zusätzlich ist bei der Anwendung von Coxiben zu beachten, dass Hinweise für eine Beteiligung der COX-2-Isoform an adaptiven Prozessen des GIT bestehen. Untersuchungen an Mäusen, Ratten, Hunden und Gewebeproben von Menschen ergaben, dass in den Randgebieten von Läsionen der Magen- und Darmschleimhaut eine gesteigerte COX-2-Expression vorliegt und eine Hemmung der COX-2 zu einer verzögerten Heilung oder Ausweitung der Läsionen führt (Goodman et

al., 2009a; Hull et al., 1999; Laudanno et al., 2001; Mizuno et al., 1997; Reuter et al., 1996; Schmassmann et al., 1998; Takahashi et al., 1998; Wooten et al., 2010). Über welche Wege Coxibe und traditionelle NSAIDs diese Effekte auslösen, ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht hinreichend erforscht. Es werden verschiedene COX-abhängige sowie -unabhängige Mechanismen diskutiert, wie beispielsweise eine Unterdrückung der Angiogenese durch die verminderte Prostaglandin-Synthese oder durch direkte Interaktionen zwischen den Wirkstoffen und der MAP-Kinase-Kaskade (siehe Kapitel 2.2.2.) (Hirose et al., 2002; Hull et al., 1999; Jones et al., 1999; Schmassmann et al., 1998). Des Weiteren liegen Daten darüber vor, dass es auch im Rahmen bakterieller Infektionen der Darmschleimhaut zu einer erhöhten COX-2-Aktivität kommt. Das synthetisierte PGE<sub>2</sub> lockt Immunzellen zur Bekämpfung der Infektion an und löst in nicht-infizierten Schleimhautzellen eine vermehrte Chlorid-Sekretion aus, die sekundär zu einem Flüssigkeitseinstrom in das Darmlumen führt (Eckmann et al., 1997; Laurent et al., 1998; Resta–Lenert & Barrett, 2002). Dieser Mechanismus stellt einen körpereigenen Abwehrmechanismus dar, der den Erregern das Anhaften erschweren bzw. die Adhäsion zwischen Erregern und Darmschleimhaut schwächen soll (Hecht, 1999; Resta–Lenert & Barrett, 2002).

### **2.3.6. Wirkungen auf die Nieren**

Klinische Studien zeigen, dass Coxibe, wie auch traditionelle NSAIDs, bei gesunden, normovolämischen und normotensiven Hunden und Katzen nur selten zu renalen Nebenwirkungen führen (Autefage & Gosselin, 2007; Crandell et al., 2004; Doig et al., 2000; Giraudel et al., 2010; Goodman et al., 2009b; Grandemange et al., 2013; Hanson et al., 2006; King et al., 2011; King et al., 2012a; Lobetti & Joubert, 2000; Mansa et al., 2007; Payne-Johnson et al., 2015; Pollmeier et al., 2006; Raekallio et al., 2006; Reymond et al., 2012; Sano et al., 2012). Einschränkend muss jedoch beachtet werden, dass renale Nebenwirkungen in den meisten klinischen Studien einzig anhand klinischer Symptome, Veränderungen der Nierenparameter im Blut und/oder der Urinwerte erfasst werden und diese Methoden keine hohe Sensitivität gegenüber geringfügigen Änderungen der Nierenfunktion aufweisen. Experimentelle Studien an Mäusen, Ratten, Hunden und Katzen weisen darauf hin, dass NSAIDs auch in gesunden Tieren zu einer Verminderung der Nierendurchblutung und glomerulären Filtrationsrate (GFR) sowie zu einer vermehrten Salz- und Wasserretention führen. Diese erreichen je-

doch kaum klinische Relevanz, halten nur kurzzeitig an und sind nicht mit klinischen Symptomen verbunden (Borges et al., 2013; Gerber et al., 1981; Goodman et al., 2009b; Harirforoosh & Jamali, 2005; Ko et al., 2000; Kongara et al., 2009; Lonigro et al., 1973; Pelligand et al., 2015; Rodríguez et al., 2000; Sellers et al., 2004). Risikofaktoren, die durch einen Anstieg der Inzidenz und der klinischen Relevanz zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können, stellen hypovolämische Zustände (z. B. Blutverlust, Dehydration) und/oder ein verminderter Blutdruck (z. B. Schockzustände, Anwendung von Anästhetika) sowie eine chronisch reduzierte Perfusion der Nieren (z. B. Herzinsuffizienz) oder Funktionseinschränkungen der Nieren (z. B. chronische Niereninsuffizienz) dar (Abassi et al., 2001; Data et al., 1976; Forsyth et al., 2000; Lobetti & Joubert, 2000; Pelligand et al., 2015; Rodríguez et al., 2000; Surdyk et al., 2012; Whelton & Hamilton, 1991). Untersuchungen zu kombinierten Anwendungen von NSAIDs und Anästhetika bei gesunden, normovolämischen Hunden und Katzen, die aufgrund des häufigen Einsatzes von NSAIDs zur Minderung postoperativer Schmerzen von besonderer Bedeutung sind, deuten jedoch ebenfalls darauf hin, dass die Auswirkungen der COX-Hemmung nur in seltenen Fällen klinische Relevanz erreicht (Boström et al., 2006; Forsyth et al., 2000; Gerber et al., 1981; Kamata et al., 2012; King et al., 2012b; Kongara et al., 2009; Lobetti & Joubert, 2000; Rodríguez et al., 2000). Zu den möglichen Folgen bzw. klinischen Symptomen, die sich aus den renalen Wirkungen von Coxiben sowie traditionellen NSAIDs ergeben können, zählen Ödeme und eine Erhöhung des Blutdrucks (Salz-, Wasserretention) sowie ischämiebedingte Schädigungen der Nieren bis hin zum akuten Nierenversagen (Verminderung der Nierendurchblutung) (Cheng & Harris, 2005; Curtis et al., 2004; Harris, 2002; Whelton & Hamilton, 1991; Winkelmayr et al., 2008). Zudem kann sich bei bestehender Herz- oder Niereninsuffizienz und/oder der Einnahme von ACE-Hemmern, kaliumsparender Diuretika oder einer Kalium-Substitution eine Hyperkaliämie entwickeln, die zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen können (Harris, 2002; Whelton & Hamilton, 1991). Während klinische Studien an gesunden Hunden und Katzen keine Berichte über Ödeme, Bluthochdruck, Herzrhythmusstörungen oder Nierenversagen enthalten, beschreibt eine klinische Studie das Auftreten eines Lungenödems nach der Anwendung eines traditionellen NSAIDs bei einer Katze mit Herzinsuffizienz sowie akutes Nierenversagen nach Anwendung bei einer Katze mit chronischer Nierenerkrankung (Gunew et al., 2008). Die Anzahl der Studien, die Tiere mit

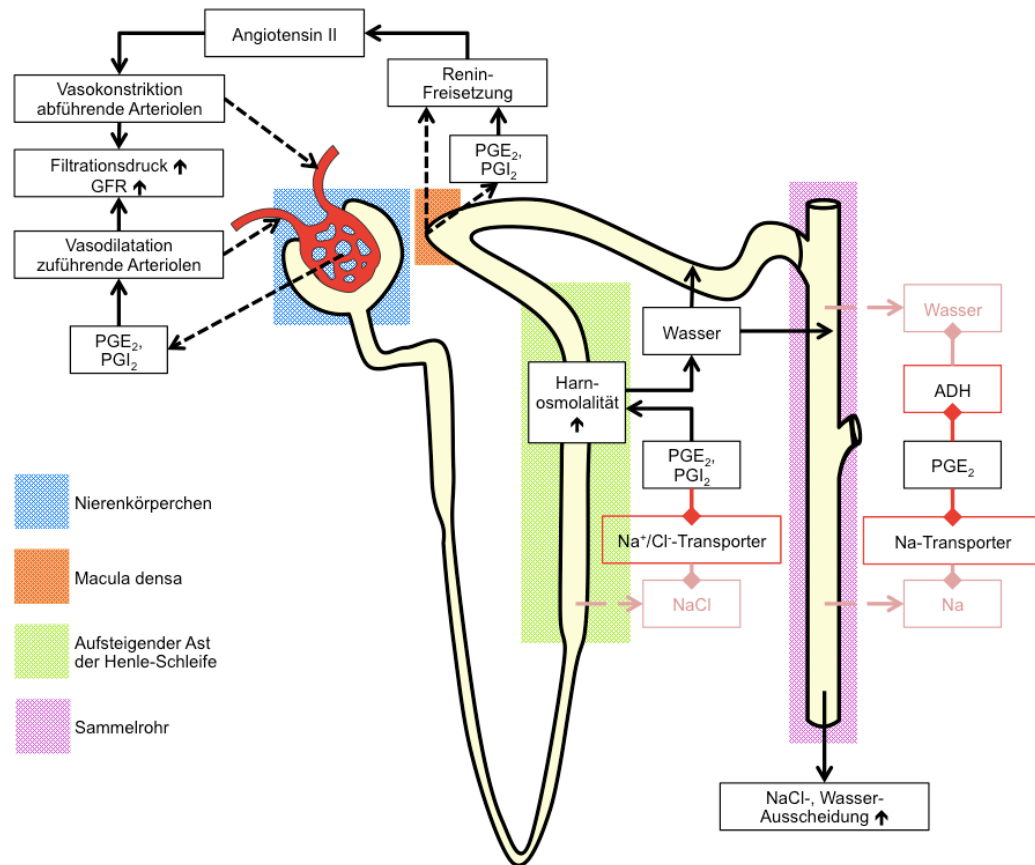
chronischen Vorerkrankungen einschließen, ist jedoch gering. Insgesamt weisen diese jedoch nicht auf ein signifikant erhöhtes Risiko renaler Nebenwirkungen bei Hunden und Katzen hin (Gowan et al., 2011; Gunew et al., 2008; Lomas et al., 2013). Experimentelle Studien an Hunden, die mittels histologischer Untersuchungen das Auftreten von NSAID-bedingten Nierenschädigungen ermittelt haben, deuten zudem darauf hin, dass es in seltenen Fällen zu Nekrosen der Nierenpapillen kommen kann, die vermutlich auf Durchblutungsstörungen zurückzuführen sind (Khan & Alden, 2002; Khan et al., 2002; Mathews et al., 2001; Sellers et al., 2004).

Das unterschiedliche Risiko gesunder und vorbelasteter Patienten ist auf die unterschiedliche Bedeutung der prostaglandinvermittelten Effekten in den Nieren zurückzuführen. Eine Übersicht der Effekte findet sich in Abbildung 13. Untersuchungen zeigen, dass Prostaglandine (vor allem PGE<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub>) zwar die Nierenperfusion und den Salz-Wasser-Haushalt beeinflussen können, aber unter physiologischen Bedingungen nur in sehr geringen Konzentrationen vorliegen und für eine normale Organfunktion nicht essentiell sind. Die Synthese der Prostaglandine geht in diesem Fall auf eine konstante Expression beider Isoformen zurück, wobei Unterschiede in der Verteilung der beiden Isoformen innerhalb der Nieren bestehen. Aufgrund der ausschließlich auto- und parakrinen Wirkung der Prostaglandine können die Isoformen entsprechend ihrer Expressionsorte den verschiedenen Effekten zugeordnet werden. Dabei können nur eine, aber auch beide Isoformen beteiligt sein. Untersuchungen zeigen zudem, dass bei der Verteilung der beiden Isoformen speziesspezifische Unterschiede bestehen, so dass eine allgemeingültige Zuweisung der Effekte nicht möglich ist. Während Nieren von Katzen an nahezu allen Expressionsorten konstant beide COX-Isoformen aufweisen, findet in den Nieren von Hunden eine differenziertere Expression statt (siehe Kapitel 2.2.1) (Khan et al., 1998; Pelligand et al., 2015; Sellers et al., 2004). Aufgrund der untergeordneten Rolle der Prostaglandine in gesunden Patienten spielen diese Verteilungsunterschiede jedoch kaum eine Rolle. Eine Aussparung der COX-1 durch Coxibe ist in den Nieren daher nicht mit einem besserem Nebenwirkungsprofil gegenüber traditionellen NSAID verbunden. Experimentelle Studien an Mäusen und Ratten weisen zudem darauf hin, dass der COX-2 eine entwicklungsbiologische Bedeutung in den Nieren zukommt. Während die Deaktivierung der COX-1 keine negativen Auswirkungen auf die Nierenentwicklung zeigt, führt die Deakti-



vierung des COX-2-Gens oder eine selektive Hemmung der COX-2 zur Beeinträchtigung der physiologischen Nierenentwicklung und zu schweren Nierenfunktionsstörungen der Nachkommen (Dinchuk et al., 1995; Kömhoff et al., 2000; Morham et al., 1995).

Zahlreiche Studien zeigen, dass besondere Belastungen der Nieren, wie Volumenmangel, Hypotonie, aber auch Volumenüberladung und Bluthochdruck, zu einer Steigerung der basalen Prostaglandin-Synthese führen und die vermittelten Effekte entscheidend zur Wiederherstellung bzw. Aufrechterhaltung der Nierendurchblutung und -funktion beitragen. Entsprechend der jeweiligen Belastung kommt es hierbei zu einer differenzierten Steigerung der COX-2 an den Expressionsorten, an denen die Prostaglandine Effekte vermitteln, die der Belastung kompensatorisch entgegenwirken (Abassi et al., 2001; Chen et al., 2008; Harris et al., 1994; Hartner et al., 1998; Khan et al., 1998; Lonigro et al., 1973; Oliver et al., 1981; Pelligand et al., 2015; Rodríguez et al., 2000; Sellers et al., 2004; Weisman et al., 1986; Yang et al., 1998). Wie aufgrund der vorrangig COX-2-vermittelten Effekte zu erwarten, zeigen klinische Studien und Metaanalysen keinen Unterschied zwischen Coxiben und traditionellen NSAIDs hinsichtlich der Inzidenz für renale Nebenwirkungen (Cheng & Harris, 2005; Curtis et al., 2004; Grandemange et al., 2013). Individuen, die entsprechende Belastungen oder eine eingeschränkte basale Prostaglandin-Synthese aufgrund chronischer Nierenerkrankungen aufweisen, zählen zu den Risikogruppen NSAID-bedingter renalier Nebenwirkungen und sollten nur unter besonderer Vorsicht behandelt werden.



**Abbildung 13: Prostaglandinvermittelte Effekte in den Nieren.** Über ihre gefäßerweiternde Wirkung führen PGE<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> je nach Synthesort zu einer besseren Durchblutung der Nierenkörperchen und/oder des Nierenmarks. Im Bereich der Macula densa lösen PGE<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> eine Steigerung der Renin-Freisetzung aus, die über die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zu einer Vasokonstriktion der abführenden Gefäße im Nierenkörperchen führt. Im Zusammenspiel mit der prostaglandinvermittelten Vasodilatation erhöhen diese Effekte den Filtrationsdruck im Nierenkörperchen und tragen zur Aufrechterhaltung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei. Im Bereich des dicken aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife und des Sammelrohres bewirkt insbesondere PGE<sub>2</sub> eine Abnahme des Natriumchlorid (NaCl)-Transports aus dem Tubulussystem der Niere in das Niereninterstitium. Hierdurch nimmt die Osmolalität des Harns zu und führt aufgrund des osmotischen Gradienten zu einem passiven Einstrom von Wasser in das Tubulussystem. Verstärkt wird dies durch den vermehrten Abtransport von Elektrolyten aus dem Interstitium aufgrund der gesteigerten Durchblutung des Nierenmarks. Die Wasserausscheidung kann zudem über hemmende Effekte der Prostaglandine auf das Antidiuretische Hormon (ADH), das die Rückresorption von Wasser in den Sammelrohren vermittelt, verstärkt werden. Die Folgen sind eine vermehrte Diurese und Natriurese. Eigene Darstellung; erstellt mit Servier Medical Art (<http://www.servier.com>).

Die Mechanismen renaler Nebenwirkungen von NSAIDs unterscheiden sich entsprechend der vorliegenden Belastungen der Nieren und können auf dieser Grundlage in drei Gruppen unterteilt werden:

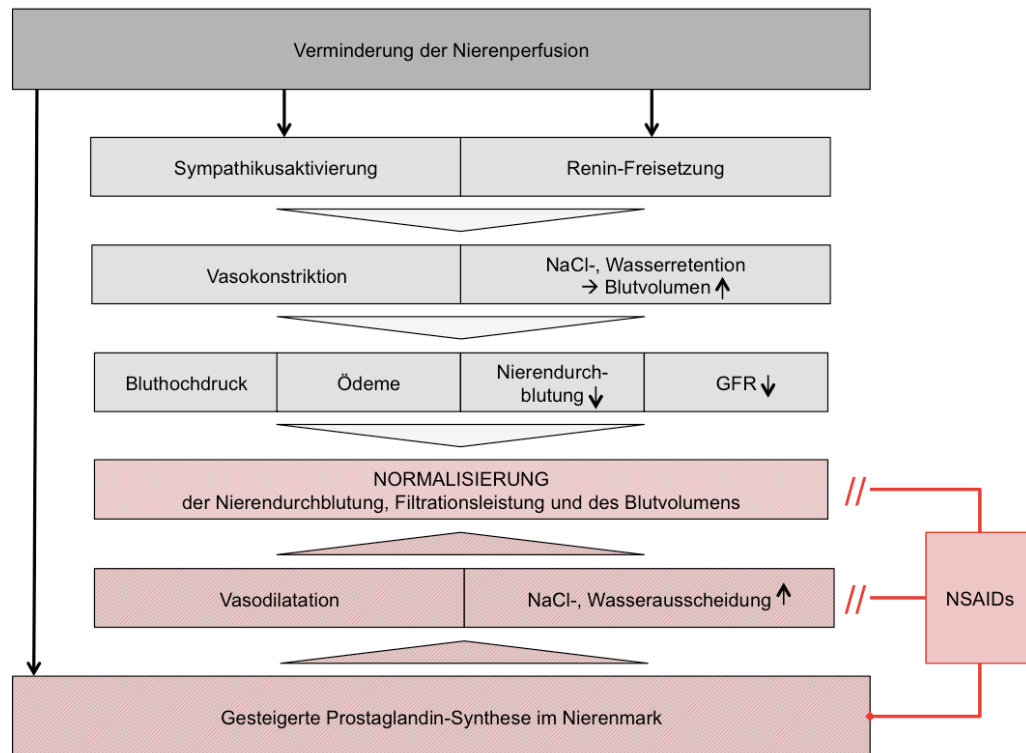
Die erste Gruppe bilden gesunde, normovolämische und normotensive Patienten. Experimentelle Studien an Mäusen, Ratten, Hasen und Hunden zeigen, dass die Nebenwirkungen von NSAIDs in dieser Gruppe vor allem auf die fehlende Hemmwirkung der Prostaglandine auf den Natrium-Transport im Bereich des aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife sowie des Sammelrohres gründet

(Fernández-Llama et al., 1999; Guan et al., 1998; Hebert et al., 1993). Hierdurch verursachen NSAIDs eine vermehrte Natrium-Resorption, die gleichzeitig mit einer passiven Resorption von Wasser verbunden ist. Zudem entfällt die antagonistische Wirkung der Prostaglandine auf das Antidiuretische Hormon (ADH), das die Durchlässigkeit der Sammelrohre gegenüber Wasser erhöht und die Wasserretention weiter verstärkt (Anderson et al., 1975; Fejes-Toth et al., 1977; Hebert et al., 1993; Walker et al., 1978). Die reduzierte Ausscheidung von Salz und Wasser ist meist mild und führt nicht zur Ausbildung von Ödemen oder Bluthochdruck (Borges et al., 2013; Harirforoosh & Jamali, 2005; Sellers et al., 2004).

Die zweite Gruppe schließt Individuen mit erniedrigtem Blutvolumen (Dehydratation, Blutverlust, Flüssigkeitsverluste über den GIT), erniedrigtem Blutdruck (Anwendung von Anästhetika, Schockzustände) und/oder erniedrigten Natriumkonzentrationen im Blut (Natrium-arme Diät, Verluste über GIT) ein. Untersuchungen an verschiedenen Spezies zeigen, dass es unter diesen Bedingungen insbesondere im Bereich des Glomerulus und Macula densa zu einer gesteigerten COX-2-Expression kommt (Harris et al., 1994; Khan et al., 1998; Weisman et al., 1986; Yang et al., 1998). Die gebildeten Prostaglandine bewirken eine Vasodilatation der zuführenden Arteriolen und eine gesteigerte Freisetzung von Renin (Buranakarl et al., 2004; Francisco et al., 1982; Gerber et al., 1978; Hockel & Cowley Jr., 1979; Jensen et al., 1996; Rodríguez et al., 2000). Dieses aktiviert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und führt in den Nieren zu einer Vasokonstriktion der abführenden Arteriolen sowie einer erhöhten Rückresorption von Natriumchlorid und Wasser. Im Zusammenspiel bewirken die Prostaglandine und das RAAS die Sicherstellung der renalen Durchblutung, Wiederherstellung der Filtrationsleistung und Normalisierung des Blutvolumens. Eine NSAID-bedingte Blockade der Renin-Freisetzung kann zu einer Verminderung der GFR und/oder Volumendepletion bis hin zu Durchblutungsstörungen der Nieren führen (Data et al., 1976; Gerber et al., 1978; Greenberg et al., 1993; Harris et al., 1994; Hartner et al., 1998; Khan et al., 1998; Oliver et al., 1981; Pelligand et al., 2015; Rodríguez et al., 2000; Surdyk et al., 2012; Yang et al., 1998). Zudem bewirkt die fehlende Aktivierung des RAAS eine verminderte Freisetzung des Hormons Aldosteron und somit eine reduzierte renale Elimination von Kalium. Dies kann, unter bestimmten Voraussetzungen (siehe oben), zur Ausbildung einer Hyperkaliämie führen (Brater et al., 2001; Harris, 2002; Khan & Alden, 2002; Whelton &

Hamilton, 1991).

Gruppe 3 beinhaltet Patienten mit einem erhöhten Blutvolumen, erhöhten Natrium-Konzentrationen im Blut und/oder Bluthochdruck. Experimentelle Studien zeigen, dass die COX-2-Expression unter diesen Bedingungen insbesondere im Interstitium des Nierenmarks und im Bereich des dicken aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife sowie der Sammelrohre gesteigert wird (Abassi et al., 2001; Chen et al., 2008; Weisman et al., 1986). Neben einer chronisch erhöhten Salzzufuhr treten diese Belastungen vor allem im Rahmen chronischer Herzinsuffizienzen auf, die durch den dauerhaft erniedrigten Perfusionsdruck zu einer Überaktivierung des RAAS und einer Erhöhung der Sympathikusaktivität führt (Harris et al., 1994). Die Folgen sind eine anhaltende Vasokonstriktion und stetige Erhöhung des Blutvolumens, was zur Verstärkung des Bluthochdrucks, zu einer Volumen- und Salzüberladung, einer verminderten Filtrationsleistung und Mangeldurchblutung der Nieren führt. Die erhöhte Prostaglandin-Synthese wirkt diesen Belastungen entgegen, indem sie sowohl eine kompensatorische Vasodilatation, als auch eine vermehrte Salz- und Wasserausscheidung bewirkt und auf diese Weise zur Normalisierung der Nierenfunktion, -durchblutung und des Blutvolumens beiträgt (Chen et al., 2008; Luckschander et al., 2004; Yang et al., 1999; Yang et al., 1998). Verschiedene Studien zeigen, dass eine NSAID-bedingte Blockade dieser Effekte zu einer akuten Dekompensation führen kann, die mit Ödemen (erhöhte Wasser-, Salzretention, verminderte GFR), Bluthochdruck und Schädigungen der Nieren bis hin zu akuter Niereninsuffizienz (schwerwiegende Durchblutungsstörungen) einhergehen kann (Abassi et al., 2001; Zewde & Mattson, 2004). Der Mechanismus der renalen Wirkungen von NSAIDs bei Patienten mit einer verminderten Nierenperfusion ist in der nachfolgenden Abbildung schematisch dargestellt.



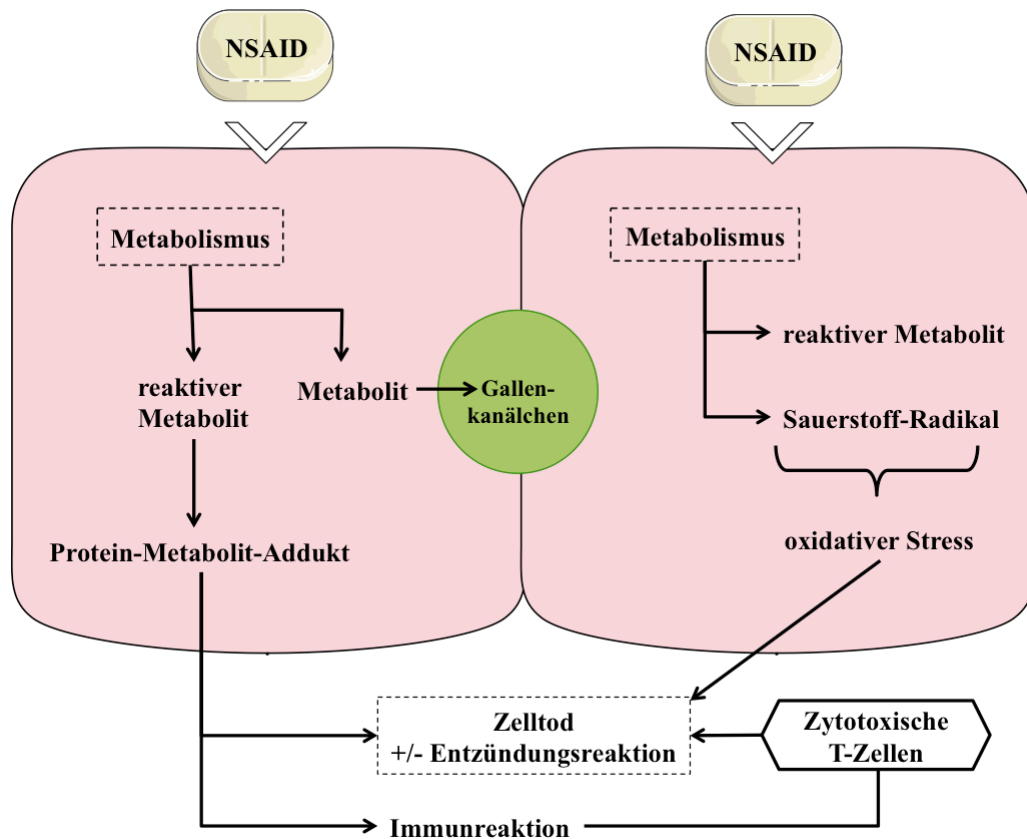
**Abbildung 14: Ablauf kompensatorischer Effekte der Prostaglandine bei chronischer Minderdurchblutung der Nieren aufgrund einer Herzinsuffizienz.** GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; NaCl: Natriumchlorid. Eigene Darstellung in Anlehnung an Olyaei et al., 2008.

### 2.3.7. Wirkungen auf die Leber

Die Leber unterliegt aufgrund ihrer zentralen Rolle in der Metabolisierung und Ausscheidung von Arzneimitteln einem hohen Risiko arzneimittelinduzierter Schädigungen. Das hepatotoxische Potential der NSAIDs kann über zwei verschiedene Mechanismen verursacht werden, die beide nicht auf eine Blockade der Prostaglandin-Synthese zurückzuführen sind. Unterschieden werden hierbei die intrinsische Toxizität und die idiosynkratische Toxizität (Boelsterli, 2002; Lee, 2003). Erstere wird durch reaktive Arzneimittelmetaboliten und Sauerstoffverbindungen hervorgerufen, die im Rahmen des Fremdstoffmetabolismus sowie der Hemmung des zellulären Energiestoffwechsels in den Leberzellen entstehen können. Durch die kovalente Bindung an biologisch relevante zelluläre Strukturen wie Transportproteine, Enzyme, Membrane oder die DNA können diese zum Untergang der Leberzelle führen (Boelsterli, 2002; Bort et al., 1999; Guengerich, 2001). Das Potenzial für eine intrinsische Toxizität ist substratabhängig, da unterschiedliche chemische Strukturen verschiedenen Metabolisierungswegen unterliegen und sich die gebildeten Zwischenprodukte in ihrer Reaktionsfreudigkeit unterscheiden. Zudem greifen NSAIDs mit einem starken Säurecharakter stärker in

den Energiestoffwechsel der Hepatozyten ein als schwache Säuren. Darüber hinaus korreliert das Ausmaß der intrinsischen Schädigung mit der Dosis, da eine steigende Wirkstoffkonzentration in der Leber gleichzeitig zu einer Häufung reaktiver Metaboliten und Sauerstoffradikalen führt. Übersteigt deren Quantität die Kapazität der körpereigenen Schutzmechanismen, kommt es zu vermehrten Schädigungen und letztendlich zu einer erhöhten Rate an Zelluntergängen (Boelsterli, 2002; Lee, 2003). Forschungsergebnisse weisen zudem darauf hin, dass NSAIDs durch den Eingriff in den Energiestoffwechsel der Hepatozyten zu einer Leberzellverfettung (mikrovesikuläre Verfettung) führen können (Grieco et al., 2005; Lettéron et al., 2003; Patel & Sanyal, 2013; Pessayre et al., 2012; Watmough et al., 1990). Die idiosynkratische Toxizität wird hingegen durch eine individuelle genetische Prädisposition und/oder Umwelteinflüsse ausgelöst. Sie kann demzufolge theoretisch bei jeder Substanz und in jeder Dosierung auftreten und ist nur sehr schwer vorhersehbar. Genetische Dispositionen sind insbesondere auf Polymorphismen der Arzneimittel metabolisierenden Enzyme zurückzuführen, die zu einer verminderten Fähigkeit zur Neutralisierung reaktiver Metaboliten oder einer abnormen Verstoffwechselung des Arzneimittels führen. Bei beiden kommt es zur vermehrten Entstehung von Metaboliten, die sowohl direkte Schädigungen als auch indirekte, immunvermittelte Schädigungen auslösen können. Die direkten Schädigungen verlaufen analog zu den Mechanismen der intrinsischen Schädigung. Immunvermittelte Reaktionen entstehen durch die Aktivierung des Immunsystems gegen einen Arzneimittelmetaboliten selbst oder gegen Addukte aus Metabolit und körpereigenen Proteinen. Im Rahmen der Abwehrreaktion können Antikörper und zytotoxische T-Zellen zum Untergang der Zelle führen. Bei einer angeborenen Überempfindlichkeit können Immunreaktionen darüber hinaus auch in Form von Hypersensitivitätsreaktionen trotz normaler Enzymausstattung auftreten (Aithal & Day, 2007; Bailey & Dickinson, 2003; Boelsterli et al., 1995; Lee, 2003; O'connor et al., 2003). Umwelteinflüsse, die mit idiosynkratischer Hepatotoxizität in Verbindung gebracht werden, sind insbesondere bestehende Grunderkrankungen. Auswertungen humanmedizinischer Studien und experimenteller Untersuchungen an Mäusen ergeben Hinweise auf ein gesteigertes Risiko arzneimittelinduzierter Hepatopathien bei bestehenden Entzündungszuständen, darunter auch Osteoarthritis (Banks et al., 1995; Rodríguez et al., 1994; Rodríguez et al., 1992). Der genaue Mechanismus ist bisher nicht geklärt. Es wird diskutiert, ob die im Kreislauf zirkulierenden Zytokine zu einer Sensibilisierung der Leber-

zellen gegenüber der Schädigung durch reaktive Verbindungen führen (Yano et al., 2012). Die verschiedenen Wege der hepatischen Schädigung sind in der nachfolgenden Abbildung zusammengefasst.



**Abbildung 15:** Schematische Darstellung der hepatotoxischen Mechanismen von NSAIDs. Eigene Darstellung.

Unabhängig von der Art der Schädigung kommt es durch den Untergang der Leberzellen zu einer Freisetzung von Leberenzymen in den Blutkreislauf. Sind zusätzlich Strukturen des Gallentransports betroffen, können auch Bilirubin und die  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase im Blut auftreten. Von einer klinisch relevanten Schädigung wird ab einer Erhöhung der Leberwerte über das zweifache des oberen Referenzbereiches ausgegangen. Mithilfe der Blutuntersuchung kann zudem die Art der Schädigung eingeschätzt werden, wobei hepatozelluläre Schädigungen (Untergang von Hepatozyten, insbesondere Alaninaminotransferase erhöht), cholestatische Schädigungen (Beeinträchtigung von Strukturen des Gallentransports, insbesondere alkalische Phosphatase, Bilirubin und  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase erhöht) und gemischte Formen unterschieden werden (Benichou, 1990). Arzneimittelinduzierte Hepatopathien können sich in Form von Lebernekrosen, Entzündungen (Hepatitis), Cholestase (Störung des Gallenabflusses), kleinzellige Leberver-

fettung (mikrovesikuläre Steatose), Leberfibrose und/oder Leberzirrhose manifestieren und bis zu akutem Leberversagen führen (Banks et al., 1995; Breen et al., 1986; Davis, 1980; Grieco et al., 2005; Grieco et al., 2002; Iveson et al., 1990; MacPhail et al., 1998; Nachimuthu et al., 2001; Staerke & Horsmans, 1998). Begleitet werden NSAID-induzierte Leberschädigungen meist von unspezifischen klinischen Symptomen, wie beispielsweise schmerzhaftes Abdomen, Verdauungsbeschwerden, Anorexie, Gewichtsverlust, Apathie, Blutgerinnungsstörungen, Fieber, Ausschlag, Juckreiz oder Ikterus. Ausgeprägte Schädigungen können zudem das hepatoenzephal Syndrom auslösen, das mit Verhaltensänderungen, Hypersalivation, Erbrechen, Ataxie bis hin zu Bewusstlosigkeit einhergeht (Banks et al., 1995; Benichou, 1990; MacPhail et al., 1998; O'connor et al., 2003). Der Zeitraum zwischen erster Anwendung und den laborchemischen Veränderungen bzw. Symptomen ist bei idiosynkratischer Toxizität variabel und kann mehrere Wochen betragen. Eine intrinsische Toxizität weist hingegen einen engen zeitlichen Zusammenhang zur ersten Anwendung auf und tritt meist innerhalb der ersten Woche bzw. nach Überdosierungen akut auf (Banks et al., 1995; Chitturi & George, 2002; Helfgott et al., 1990; Iveson et al., 1990; MacPhail et al., 1998).

Die interindividuelle Empfindlichkeit, die vielfältigen Einflussfaktoren, die lange Latenzzeit und das unspezifische symptomatische Bild erschweren es, arzneimittelinduzierte Hepatopathien zu erkennen und das Risiko eines Arzneimittels sicher einzuschätzen. Während für den veterinärmedizinischen Bereich keine genauen Zahlen vorliegen, schätzen Analysen humanmedizinischer Studien und Datenbanken die Inzidenz von NSAID-induzierten Leberschädigungen auf unter 9 Fälle je 100.000 Anwendungen (Bessone, 2010; Hernández-Díaz & García-Rodríguez, 2001; Rodríguez et al., 1994; Rodríguez et al., 1992). Die relativ geringe Inzidenz wird jedoch relativiert, wenn man beachtet, dass NSAIDs die zweithäufigste Substanzklasse von arzneimittelbedingtem Leberversagen mit potenziell lebensbedrohlichem Verlauf sind, das für den Menschen auf 14 Fälle je 100.000 Einwohner je Jahr geschätzt wird (Andrade et al., 2005; Sgro et al., 2002).

Klinische Studien zeigen, dass die Inzidenz NSAID-induzierter Hepatopathien bei Hunden und Katzen ebenfalls sehr gering ist. Ein kumulativer UAW-Bericht der FDA über den Zeitraum 1987 bis 2013 unterstreicht jedoch, dass prinzipiell jedes NSAID hepatische Nebenwirkungen auslösen kann. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Coxiben wurden bei beiden Tierarten in klinischen Studien bis-



her maximal moderate Erhöhungen der Leberenzyme beobachtet, die mit keiner klinischen Symptomatik verbunden waren (Autefage et al., 2011; Edamura et al., 2012; Giraudel et al., 2010; Grandemange et al., 2013; Gruet et al., 2011; Kamata et al., 2012; King et al., 2011; King et al., 2012a; Lecoindre & Pepin-Richard, 2011; Luna et al., 2007; Mansa et al., 2007; Payne-Johnson et al., 2015; Reymond et al., 2012; Ryan et al., 2006; Sano et al., 2012; Steagall et al., 2007; Walton et al., 2014). Eine Auswertung von Pharmakovigilanz-Daten aus England schätzt die Inzidenz von Hepatopathien bei Hunden auf 0,007%, 0,04% und 0,05% für Firocoxib, Robenacoxib und Mavacoxib. Für das bei Katzen zugelassene Robenacoxib lagen keine Meldungen vor (Hunt et al., 2015b). Studien an jungen Hunden berichten zudem das Auftreten von Leberverfettungen nach der Anwendung von Firocoxib, die allerdings zum Großteil im Rahmen toxikologischer Untersuchungen mit überhöhten Dosierungen auftraten (EMA, 2007, 2014c). Auch für die Anwendung traditioneller NSAIDs zeigen klinische Studien bei beiden Tierarten meist keine bis moderate Veränderungen der Leberparameter ohne klinische Relevanz (Al-Gizawiy & E, 2004; Autefage & Gossellin, 2007; Deneuche et al., 2004; Lomas et al., 2013; Mathews et al., 2001; Moreau et al., 2003; Raekallio et al., 2006; Slingsby & Waterman-Pearson, 2002). Die Inzidenz von Hepatopathien bei der Anwendung von Meloxicam und Carprofen beim Hund beziffert die Auswertung der Pharmakovigilanz-Daten aus England auf 0,002% bzw. 0,004%. Die Inzidenz von Nebenwirkungen auf die Leber nach Meloxicam-Anwendung bei der Katze wird ebenfalls auf 0,002% geschätzt. Die Analyse betont, dass es aufgrund der kürzeren Zulassungszeit der Coxibe zu einer vermehrten initialen Meldedefrequenz kommt und die höheren Inzidenzen der Coxibe daher Verzerrungen unterliegen. Berichte über schwerwiegende Vorfälle sind selten und liegen aktuell nur für Wirkstoffe der traditionellen NSAIDs vor (Hunt et al., 2015b). Eine Auswertung von Pharmakovigilanz-Daten aus den USA beschreibt das Auftreten von Leberversagen bei mehreren Hunden nach der Anwendung des Wirkstoffes Carprofen, das mit erhöhten Leberparametern, Erbrechen, Anorexie, Lethargie und Ikterus einherging (MacPhail et al., 1998). Die gleiche Symptomatik ist auch in einer klinischen Studie für einen Hund nach der Anwendung von Carprofen beschrieben (Moreau et al., 2003). Aufgrund der Anwendung empfohlener Dosierungen und der variablen Latenzzeit (5-180 Tage) wird eine idiosynkratische Toxizität vermutet. Übereinstimmend mit der häufigsten Rasse der Pharmakovigilanz-Auswertung ist auch der betroffene Hund der klinischen Studie ein Labra-

der Retriever. Von einer genetischen Prädisposition kann dennoch nicht sicher ausgegangen werden, da Labrador Retriever zu den häufigsten Rassen in den USA gehören und aufgrund der häufigen Inzidenz von Gelenkerkrankungen einer erhöhten NSAID-Exposition unterliegen, die einen Einfluss auf die Meldequote haben könnte (MacPhail et al., 1998). Des Weiteren liegt ein Fallbericht für einen Husky vor, der nach alternierender Anwendung von Meloxicam und Carprofen erhöhte Leberparameter, Erbrechen und Anorexie aufgrund von Lebernekrosen zeigte (Nakagawa et al., 2005). Berichte zu Leberversagen bei Hunden und Katzen aufgrund einer intrinsischen Toxizität liegen vor allem für die beiden Wirkstoffe Acetylsalicylsäure und Paracetamol vor, die beide keine Zulassung für diese Tierarten besitzen. Katzen unterliegen hierbei bereits in therapeutischen Dosierungen einem erhöhten Risiko, da sie eine eingeschränkte Fähigkeit zur Glucuronidierung phenolischer OH-Gruppen aufweisen und die Wirkstoffe aus diesem Grund vermehrt über einen alternativen Weg verstoffwechseln, der zur Bildung hepatotoxischer Metaboliten führt (Court & Greenblatt, 1997; Davis, 1980; Hietanen & Vainio, 1973; Hjelle & Grauer, 1986). Andererseits wird diskutiert, ob das eingeschränkte Glucuronidierungsvermögen ein Grund für die niedrige Berichtsfrequenz über NSAID-induzierte Hepatopathien bei Katzen ist (Lascelles et al., 2007). Basis für diese Vermutung ist die Hypothese, dass insbesondere aus Glucuronidierungen hervorgehende Metaboliten an körpereigene Proteine binden können und immunologische Reaktionen begünstigen (Bailey & Dickinson, 2003; Boelsterli, 2002; Boelsterli et al., 1995). Eine weitere Erklärung könnte jedoch auch darin liegen, dass NSAIDs bei Katzen weniger eingesetzt werden als bei Hunden (Lascelles et al., 2007).

Eine generelle Aussage oder ein Vergleich des hepatotoxischen Potenzials der Coxibe und der traditionellen NSAIDs ist aufgrund der heterogenen chemischen Strukturen, der unterschiedlichen Metabolisierungswege und der individuellen Einflussfaktoren nur schwer möglich. Vergleichende Studien mit verschiedenen Wirkstoff-Kombinationen aus den beiden Arzneimittelgruppen weisen jedoch nicht auf einen signifikanten Unterschied für das Risiko hepatischer Nebenwirkungen bei Hunden und Katzen hin (Edamura et al., 2012; Giraudel et al., 2010; Grandemange et al., 2013; Gruet et al., 2011; Kamata et al., 2012; King et al., 2011; Payne-Johnson et al., 2015; Pollmeier et al., 2006; Sano et al., 2012; Walton et al., 2014). In der Humanmedizin hingegen ergeben verschiedene Stu-

dien ein reduziertes Risiko der Coxibe, jedoch lassen widersprüchliche Ergebnisse aktuell keine eindeutige Aussage zu (Cannon et al., 2006; Cannon et al., 2000; Maddrey et al., 2000; Rostom et al., 2005; Schnitzer et al., 2004; Silverstein et al., 2000).

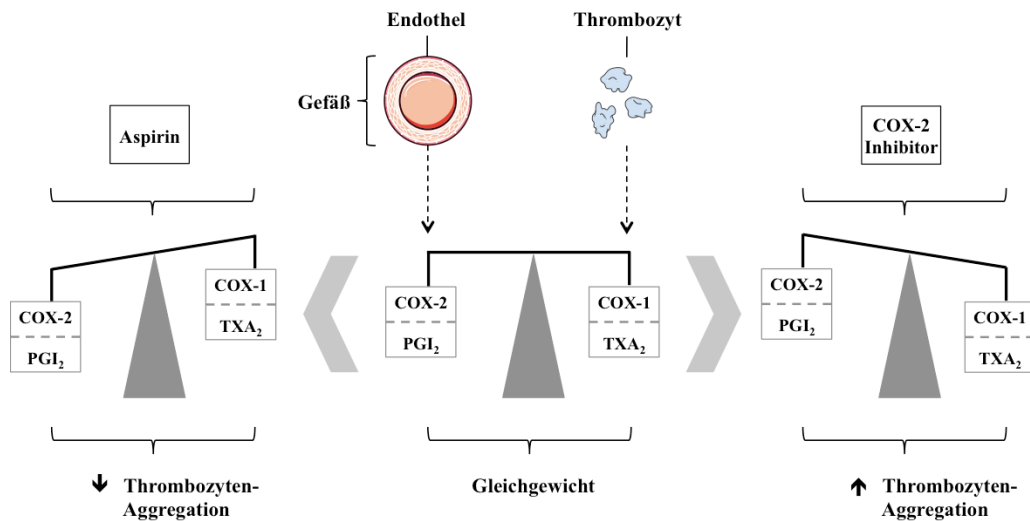
### **2.3.8. Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System**

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen, die bereits in den vorangegangenen Kapiteln angesprochen wurden und gleichermaßen bei der Anwendung von Coxiben und traditionellen NSAIDs auftreten können, umfassen eine Mangeldurchblutung der Nieren und des Gastrointestinaltraktes, eine Blutdruckerhöhung mit einhergehender Verschlechterung bestehender Herzinsuffizienzen und Ödeme. Zurückzuführen sind diese Nebenwirkungen auf den Ausfall der gefäßerweiternden Eigenschaften der Prostaglandine. Darüber hinaus besteht bei traditionellen NSAIDs ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Verletzungen, Operationen oder GIT-Läsionen, da die Hemmung der Thromboxan (TXA<sub>2</sub>)-Biosynthese zu einer Einschränkung der Thrombozyten-Aggregierbarkeit führt (Cheng et al., 2002; Patrignani et al., 1999; Smith & Willis, 1971). Diese Nebenwirkung tritt insbesondere bei COX-1-präferentiellen NSAIDs, wie der Acetylsalicylsäure, auf und wird in Human- und Tiermedizin gleichzeitig als erwünschte Wirkung bei der Therapie und Prävention von Thrombembolien genutzt (Antiplatelet Trialists' Collaboration, 1994; Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002; Borgeat et al., 2014; Hogan, 2009; Lunsford & Mackin, 2007). Coxibe besitzen in therapeutischen Dosierungen kaum Auswirkungen auf die COX-1-abhängige Thromboxan-Synthese und stellen daher keine Therapiealternative zur Behandlung von Thrombembolien dar (Catella-Lawson et al., 1999; Hinz & Brune, 2000; Patrignani et al., 1999).

Überdies stehen Coxibe in der Humanmedizin seit vielen Jahren unter dem Verdacht, im Vergleich zu traditionellen NSAIDs das Risiko kardiovaskulärer thromboembolischer Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere Thrombembolien) zu erhöhen. Für die Tiermedizin, experimentelle Studien ausgeschlossen, sind aktuell keine Berichte über entsprechende kardiovaskuläre Nebenwirkungen in der Literatur sichtbar. In der Humanmedizin hingegen befassten sich eine Vielzahl klinischer Studien und retrospektive Analysen umfangreicher Datensätze mit dem Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Nebenwirkungen bei der Anwendung von Coxiben und stellten diese dem Risiko bei der Anwendung traditioneller NSAIDs und/oder dem Risiko ohne Behandlung gegenüber. In den Studien konn-

te sowohl ein erhöhtes Risiko für Coxibe, aber auch für NSAIDs allgemein beobachtet werden. Da gleichzeitig auch einige Studien keine Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse aufzeigen konnten, lässt sich zum aktuellen Zeitpunkt keine eindeutige Aussage formulieren (Bombardier et al., 2000; Bresalier et al., 2005; Combe et al., 2009; Cunnington et al., 2008; Graham et al., 2005; Kearney et al., 2006; Mamdani et al., 2003; McGettigan & Henry, 2011; Mukherjee et al., 2001; Nussmeier et al., 2005; Ray et al., 2002; Ray et al., 2009; Silverstein et al., 2000; Solomon et al., 2006). Die Entstehung thromboembolischer Ereignisse bei der Anwendung von Coxiben wird auf die Verschiebung des Gleichgewichts von  $\text{TXA}_2$  und  $\text{PGI}_2$  zurückgeführt (siehe Abbildung 16). Während die Synthese des COX-1-abhängigen, proaggregatorischen  $\text{TXA}_2$  in den Thrombozyten unbeeinflusst bleibt, bewirken Coxibe in den Endothelzellen der Gefäße eine Hemmung des COX-2-abhängigen, antiaggregatorischen  $\text{PGI}_2$  (Catella-Lawson et al., 1999; Cheng et al., 2002; McAdam et al., 1999; Patrignani et al., 1997; Tateson et al., 1977). Neben der Einschränkung der Thrombozyten-Aggregation behindert  $\text{PGI}_2$  zusätzlich die Interaktion zwischen Thrombozyten und Gefäßwand bei Verletzungen. Auf diese Weise stellt  $\text{PGI}_2$  einen wichtigen begrenzenden Faktor der Blättchenaggregation dar und verhindert eine übermäßige Reaktion, die zur Entstehung von Thrombembolien beitragen kann (Cheng et al., 2002; Kobayashi et al., 2004). Neben verletzungsbedingten Gerinnungsreaktionen wirkt  $\text{PGI}_2$  auch bei Gefäßerkrankungen wie Arteriosklerose einer Thrombenbildung entgegen (FitzGerald et al., 1984). Experimentelle Studien zeigen, dass die medikamentöse Hemmung oder genetische Deaktivierung der COX-2 oder der PGI-Synthase nicht zum Auftreten spontaner Thrombosen führen. Die Gerinnungsreaktion nach entsprechenden Stimuli läuft jedoch durch den Ausfall der  $\text{PGI}_2$ -vermittelten, gegenregulatorischen Effekte verstärkt ab und kann die Entstehung von lokalen Thromben und deren nachfolgende Verschleppung begünstigen (Murata et al., 1997). Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen weisen einige klinische Studien aus der Humanmedizin darauf hin, dass das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen insbesondere auf Patienten mit Vorerkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems zutrifft (Bresalier et al., 2005; Cunnington et al., 2008; Nussmeier et al., 2005; Ray et al., 2009). Zusätzlich finden sich Hinweise, dass chronische Entzündungszustände, wie Osteoarthritis oder rheumatische Osteoarthritis, mit einem erhöhten Auftreten kardiovaskulärer Vorfälle im Vergleich zu gesunden Individuen einhergehen und eine Coxib-bedingte

Gleichgewichtsverschiebung zugunsten proaggregatorischer Einflüsse bei diesen Patienten potenziell zu einer weiteren Erhöhung des Risikos führt (DeMaria, 2002; Watson, 2001).



**Abbildung 16: Einfluss selektiver COX-2-Hemmer und präferentieller COX-1-Hemmer (Aspirin) auf das Gleichgewicht zwischen PGI<sub>2</sub> (COX-2-abhängige Synthese im Endothel) und TXA<sub>2</sub> (COX-1-abhängige Synthese in den Thrombozyten).** Durch die Blockade der PGI<sub>2</sub>-Synthese bei bestehender TXA<sub>2</sub>-Synthese rufen selektive COX-2-Hemmer eine gesteigerte Thrombozyten-Aggregation auf entsprechende Reize hervor. Präferentielle COX-1-Hemmer, wie Aspirin, schränken die Blutgerinnung hingegen ein und gehen mit einem erhöhten Blutungsrisiko bei Verletzungen einher. Eigene Darstellung.

Des Weiteren sollte bei der Anwendung von Coxiben beachtet werden, dass PGI<sub>2</sub> das Ausmaß schädigender Ereignisse im kardiovaskulären System begrenzen und somit eine Schutzfunktion in den Gefäßen und im Herzen vermitteln kann. Untersuchungen an Versuchstieren und beim Menschen zeigen, dass bestimmte Prozesse eine Steigerung der COX-2-Expression und PGI<sub>2</sub>-Synthese im kardiovaskulären System hervorrufen. Ursächlich hierbei werden Scherkräfte, eine kurzzeitige Mangeldurchblutung oder chronische Kardiomyopathien vermutet (Adderley & Fitzgerald, 1999; FitzGerald et al., 1984; McAdam et al., 1999; Schmedtje et al., 1997; Shinmura et al., 2000; Topper et al., 1996; Wong et al., 1998; Wong et al., 1989). Voraussetzung für die Induktion der COX-2-Expression ist ein schrittweises Auftreten oder ein nur kurzzeitiges Bestehen des auslösenden Reizes. In diesen Fällen führt die erhöhte PGI<sub>2</sub>-Konzentration zu einer vermehrten Resistenz der Zellen gegenüber den späteren zellschädigenden Ereignissen, beispielsweise einer erneuten Mangeldurchblutung (Shinmura et al., 2000; Xiao et al., 2001; Xuan et al., 2003). Übereinstimmend zeigen *in-vivo* Untersuchungen an Ratten, dass eine selektive Hemmung der COX-2 zu einer gesteigerten Schädigung von

Herzmuskelzellen nach der Anwendung kardiotoxischer Zytostatika führt (Dowd et al., 2001).

### **2.3.9. Wirkungen auf den Reproduktionstrakt**

Prostaglandine vermitteln im weiblichen Reproduktionstrakt verschiedene Effekte, die für das Fortpflanzungsgeschehen bedeutsam sind. Die Synthese der Prostaglandine geht insbesondere auf die COX-2 zurück, deren Expression in unterschiedlichen Geweben des weiblichen Reproduktionstraktes zyklus- bzw. graviditätsabhängig durch Geschlechtshormone reguliert wird. Durch die Hemmung der Prostaglandin-Synthese können Coxibe, wie auch traditionelle NSAIDs, mit Beeinträchtigungen bzw. Störungen des weiblichen Zyklus und der embryonalen Entwicklung verbunden sein.

Im Rahmen des Sexualzyklus löst der Konzentrationsanstieg des luteinisierenden Hormons und follikelstimulierenden Hormons in der späten Phase der Follikelreifung die Induktion der COX-2 im Ovar aus (Sirois, 1994; Tsafriri et al., 1973; Wong et al., 1989). Untersuchungen zeigten, dass die COX-2-bedingte PGE<sub>2</sub>-Synthese einen wesentlichen Faktor bei der Ovulation darstellt. Bei Mäusen und Ratten führt ein COX-2-Knockout, wie auch eine arzneimittelbedingte Hemmung der COX-2 oder die Inaktivierung des PGE<sub>2</sub>-Rezeptors, zur Infertilität aufgrund einer ausbleibenden Ovulation (Davis et al., 1999; Dinchuk et al., 1995; Hedin et al., 1987; Kennedy et al., 1999; Lim et al., 1997; Morham et al., 1995; Takahashi et al., 2006; Tsafriri et al., 1973). Findet in der sich anschließenden Phase des weiblichen Zyklus keine Befruchtung der Eizelle statt, kommt es zu einer Heraufregulation der COX-2-Expression im Endometrium. Das in diesem Fall vorrangig synthetisierte PGF<sub>2α</sub> vermittelt die Rückbildung des Gelbkörpers und leitet den Beginn des nächsten Zyklus ein (Asselin et al., 1997b; Charpigny et al., 1997; Concannon & Hansel, 1977; Horton & Poyser, 1976; Sugimoto et al., 1997). Kommt es zu einer Befruchtung der Eizelle, findet ebenfalls eine gesteigerte COX-2-Expression im Endometrium statt. Vermutlich aufgrund der von der Blastozyste freigesetzten Signalstoffe findet in diesem Fall jedoch eine Erhöhung des PGE<sub>2</sub>-Spiegels statt (Asselin et al., 1997a; Chakraborty et al., 1996; Charpigny et al., 1997). Dieser löst eine Interaktion zwischen Blastozyste und Uterusschleimhaut aus und vermittelt die Nidation des Blastozyste (Chakraborty et al., 1996). Experimentelle Knockout-Studien an Mäusen zeigen, dass die Deaktivierung der COX-2 die Einnistung der Blastozyste und somit eine Gravidität

verhindert (Dinchuk et al., 1995; Lim et al., 1997; Morham et al., 1995).

Darüber hinaus bestehen Hinweise, dass der COX-2 eine bedeutsame Rolle in der Nierenentwicklung zukommt. Experimentelle Studien an Mäusen und Ratten zeigten, dass Nachfahren von COX-2-Knockout Mäusen und Tieren, die während der Gravidität mit Coxiben behandelt wurden, schwerwiegende Nierenfehlbildungen aufweisen (Dinchuk et al., 1995; Kömhoff et al., 2000; Morham et al., 1995). Nachfahren von COX-1-Knockout Mäusen zeigen hingegen eine physiologische Organentwicklung (Langenbach et al., 1995; Morham et al., 1995). Übereinstimmend weisen Studien an Affen und Fallberichte aus der Humanmedizin auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Anwendung unspezifischer NSAIDs und schwerwiegenden Nierenfehlbildungen hin (Kaplan et al., 1994; van der Heijden et al., 1994; Veersema et al., 1983; Voyer et al., 1994).

Zudem bestehen Hinweise, dass PGE<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub> durch ihre Wirkung auf den Ductus arteriosus für die Aufrechterhaltung des fetalen Kreislaufes und die postnatale Umstellung des Kreislaufes von zentraler Bedeutung sind. Hierbei wird vermutet, dass die vasodilatatorischen Effekte der Prostaglandine während der Gravidität das Offenhalten des Ductus arteriosus sicherstellen und deren Konzentrationsabfall nach der Geburt den physiologischen Verschluss des Ductus arteriosus vermittelt (Smith et al., 1994; Smith, 1998). In Übereinstimmung mit dieser Hypothese werden traditionelle NSAIDs in der Humanmedizin seit vielen Jahren zur medikamentösen Therapie von persistierenden Ductus arteriosi bei Neugeborenen eingesetzt (Gersony et al., 1983; Van Overmeire & Chemtob, 2005; Van Overmeire et al., 2000; Varvarigou et al., 1996). Darüber hinaus bestätigen experimentelle Studien an Nagetieren und klinische Studien aus der Humanmedizin eine gesteigerte Kontraktion bzw. einen vorzeitigen Schluss des fetalen Ductus arteriosus bei der Anwendung von traditionellen NSAIDs in der späten Phase der Gravidität (Moise et al., 1988; Moise, 1993; Momma & Takeuchi, 1983; Nguyen et al., 1997; Vermillion et al., 1997). Eine Zuordnung der Prostaglandin-Synthese zu einer der beiden Isoformen ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich. Histologische Untersuchungen fetaler und postnataler Herzgewebe verschiedener Tierarten und des Menschen weisen unterschiedliche Expressionsraten der COX-1 und/oder COX-2 auf und deuten auf eine speziesspezifische Bedeutung der Isoformen für den Erhalt des fetalen Kreislaufes hin (Guerguerian et al., 1998; Reese et al., 2000; Rheinlaender et al., 2006; Takahashi et al., 2000). Darüber hinaus weisen

Untersuchungen mit selektiven Hemmstoffen der COX-1 oder COX-2 auf komplexe inter- und intraspeziesspezifische Wirkungsunterschiede hin (Groom et al., 2005; Guerguerian et al., 1998; Nguyen et al., 1997; Reese et al., 2000; Rheinlander et al., 2006; Stika et al., 2002). Entgegen der oben genannten Hypothese und der bisher beschriebenen Untersuchungsergebnisse deuten experimentelle Studien an der Maus darauf hin, dass Langzeitanwendungen von Coxiben und die genetische Deaktivierung entweder der COX-2 alleine oder beider COX-Isoformen entgegengesetzte Wirkungen auslösen können. Während in der fetalen Phase keine Konstriktion des Ductus arteriosus auftritt, zeigen die Neugeborenen eine erhöhte Rate persistierender Ductus arteriosi im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen (Loftin et al., 2002; Loftin et al., 2001; Reese et al., 2000). Zu Hund und Katze liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine Untersuchungs- oder Studienergebnisse vor. Aufgrund der gegensätzlichen Ergebnisse sind für die Aufklärung der Mechanismen weitere Studien notwendig. Bis dahin sollten Coxibe und traditionelle NSAIDs nur unter Vorsicht und tierärztlicher Kontrolle bei trächtigen Tieren angewendet werden.

Speziesübergreifend kommt es am Ende der Gravidität zu einer Induktion der COX-2 im Endometrium und in den fetalen Membranen (Concannon & Hansel, 1977; Gibb & Sun, 1996; Horton & Poyser, 1976; Slater et al., 1999). Durch welche Signale die Induktion der COX-2 vermittelt wird ist nicht vollständig aufgeklärt. Das vorrangig synthetisierte  $\text{PGF}_{2\alpha}$  löst die Luteolyse des Gelbkörpers aus, wirkt kontraktil auf die Gebärmuttermuskulatur und verstärkt die wehenfördernde Wirkung des Oxytocins (Concannon & Hansel, 1977; Crankshaw & Dyal, 1994; Horton & Poyser, 1976; Okazaki et al., 1981). Experimentelle Studien zeigen, dass die Wehentätigkeit bei genetischer Deaktivierung des  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Rezeptors durch Oxytocin nicht auslösbar ist. Die Prostaglandin-Synthese ist demnach für die Einleitung der Geburt essentiell (Sugimoto et al., 1997). Darüber hinaus beschreiben Studien für verschiedene Spezies, dass eine Therapie mit Coxiben oder traditionellen NSAIDs zu einer Verringerung bzw. Hemmung der Wehentätigkeit und Verzögerung der Geburt um 3-5 Tage führen kann (Moise et al., 1988; Reese et al., 2000; Sawdy et al., 1997; Stika et al., 2002; Vermillion et al., 1997). Diese Wirkkomponente wird in der Humanmedizin zur Behandlung einer vorzeitigen Wehentätigkeit sowie zur Prävention einer Frühgeburt eingesetzt. Aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen auf den fetalen Kreislauf erfordert die Behandlung



jedoch eine enge ärztliche Überwachung (Moise et al., 1988; Sawdy et al., 1997; Stika et al., 2002; Vermillion et al., 1997).

### **2.3.10. Wirkung auf Heilungsprozess muskuloskelettaler Verletzungen und Wunden der Haut**

Verschiedene Studien zeigen, dass Knochenfrakturen und die damit verbundene Verletzung der umliegenden Weichteile zu einer Steigerung der COX-2-Expression und der Prostaglandin-Synthese (insbesondere PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> und PGF<sub>2α</sub>) in den betroffenen Geweben führen (Dekel et al., 1981; Gerstenfeld et al., 2003b; Kawaguchi et al., 1995; Simon & O'Connor, 2007). Aufgrund der Komplexität der involvierten Signalwege und Mediatoren sind die genauen Vorgänge, die durch die Prostaglandine vermittelt werden und ihre Bedeutung für den normalen Ablauf der Gewebereparatur, aktuell noch nicht hinreichend geklärt. Es werden verschiedene Mechanismen diskutiert, die potenziell alle Phasen der Frakturheilung betreffen könnten – von den frühen Phasen (Entzündungsphase, Bildung von fibrösem Granulationsgewebe und Angiogenese), über die sich anschließende Kallusbildung bis hin zur späten Phase, der Ossifikation des Reparaturgewebes und dessen Remodeling (Arikawa et al., 2004; Bergenstock et al., 2005; Cottrell & O'Connor, 2009; Dekel et al., 1981; Gerstenfeld et al., 2007; Gerstenfeld et al., 2003c; Hausman et al., 2001; Kawaguchi et al., 1995; Zhang et al., 2002). Bedingt durch den häufigen Einsatz traditioneller NSAIDs und Coxibe bei akuten verletzungsbedingten und postoperativen Schmerzzuständen ist eine mögliche Beeinträchtigung der Heilungsvorgänge von großer klinischer Bedeutung und Gegenstand aktueller Studien.

Derzeit weisen experimentelle und klinische Studien an Mäusen, Ratten und Kaninchen darauf hin, dass sowohl traditionelle NSAIDs als auch Coxibe zur Verzögerung der Frakturheilungen bzw. einer verminderten Mineralisierung und Stabilität des Reparaturgewebes führen können (Altman et al., 1995; Beck et al., 2003; Bergenstock et al., 2005; Brown et al., 2004; Dimmen et al., 2008; Dimmen et al., 2009; Endo et al., 2002; Gerstenfeld et al., 2007; Gerstenfeld et al., 2003b; Hogevoold et al., 1992; Karachalios et al., 2007; Krischak et al., 2007; Lindholm & Tornkvist, 1981; Simon et al., 2002; Simon & O'Connor, 2007). Die Ergebnisse zeigen eine Korrelation zwischen Anwendungsdauer und dem Ausmaß der Heilungsstörung sowie eine schnelle Normalisierung der Vorgänge nach dem Behandlungsende (Beck et al., 2003; Brown et al., 2004; Dimmen et al., 2008;

Gerstenfeld et al., 2007; Karachalios et al., 2007; Krischak et al., 2007; Simon et al., 2002; Simon & O'Connor, 2007). Vergleichende Studien traditioneller NSAIDs und Coxibe liefern dabei kontroverse Ergebnisse. Einige Studien sprechen für eine geringere Auswirkung der Coxibe auf die Wundheilung im Vergleich zu traditionellen NSAIDs (Brown et al., 2004; Gerstenfeld et al., 2003b; Long et al., 2002). Eine mögliche Begründung könnte in einer kompensatorischen Heraufregulation der COX-1 liegen. Im Widerspruch hierzu ergeben Untersuchungen weitaus häufiger eine vergleichbare oder stärkere Hemmwirkung der Coxibe auf die Wundheilung (Dimmen et al., 2009; Endo et al., 2002; Gerstenfeld et al., 2003a; Gerstenfeld et al., 2007; Goodman et al., 2002; Karachalios et al., 2007; Leonelli et al., 2006; Simon et al., 2002). Übereinstimmend zeigen auch Ergebnisse von Knockout-Studien an Mäusen, dass das Fehlen der COX-2 den Ablauf der Heilungsprozesse von fragmentierten Knochen negativ beeinflusst, wohingegen eine Inaktivierung des COX-1-Gens zu keinen Verzögerungen führt (Simon et al., 2002; Zhang et al., 2002). Die Knockout-Studien bekräftigen die Annahme, dass NSAIDs die Heilung nicht nur über sekundäre Faktoren, wie eine stärkere Belastung der Fraktur aufgrund der Schmerzlinderung, sondern über die Hemmung prostaglandinvermittelter Heilungsprozesse beeinflussen.

Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen deutet auch im Bereich der Kleintiermedizin eine experimentelle Studie an Hunden auf einen verzögernden Effekt von NSAIDs hin. Die Studie ergab sowohl nach 20 Tagen, als auch nach 30 und 60 Tagen Behandlungsdauer eine signifikant reduzierte Kallusbildung an dem chirurgisch verursachtem Knochendefekt (Frakturmodell: Osteotomie der Tibia) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zudem zeigte das reparierte Knochengewebe nach 120 Tagen Carprofen-Behandlung eine signifikant geringere Stabilität (Ochi et al., 2011).

Die Ergebnisse der meisten Studien sind aufgrund der sehr langen Behandlungsdauer (>3 Wochen) zwar nur begrenzt auf das übliche Kurzzeit-Behandlungsschema bei Frakturen übertragbar, jedoch weisen drei Studien mit kurzer Behandlungsdauer (4 bis 10 Tage) und drei retrospektive Auswertungen humanmedizinischer Klinikdaten ebenfalls auf eine Verzögerung von Frakturheilungen durch die Anwendung von NSAIDs hin (Bergenstock et al., 2005; Bhattacharyya et al., 2005; Burd et al., 2003; Giannoudis et al., 2000; Hogevoid et al., 1992; Karachalios et al., 2007).

Neben dem Einfluss auf die Frakturheilung bestehen Hinweise, dass die COX-2 zudem an Reparaturvorgängen von verletztem Muskelgewebe involviert ist. Sowohl Knockout-Studien als auch Daten aus *in-vivo* Studien zeigen, dass eine Blockade der COX-2 zu einem reduzierten Regenerationsvermögen der Muskulatur führt (Bondesen et al., 2004; Bondesen et al., 2006; Mendias et al., 2004; Mishra et al., 1995; Shen et al., 2005; Shen et al., 2006).

Zu möglichen Effekten auf die Heilung von Hautwunden liegen aktuell sowohl für traditionelle NSAIDs als auch für Coxibe nur wenige Studien vor. Die Ergebnisse zeigen übereinstimmend eine erhöhte Expression der COX-2 bei unveränderter COX-1-Expression und eine vermehrte, vermutlich COX-2-abhängige PGE<sub>2</sub>-Synthese im Wundgebiet. In Bezug auf den Effekt von NSAIDs auf die Wundheilung liefern die Studien aber kontroverse Ergebnisse. Inzisionswunden bei Ratten und Mäusen weisen sowohl nach Hemmung beider Isoformen als auch nach einer selektiven Hemmung der COX-2 eine verzögerte Reepithalisierung der Wunde, Hemmung der Angiogenese, verminderte Bildung von Kollagen und/oder eine reduzierte Belastungsfähigkeit des Reparaturgewebes auf (Futagami et al., 2002; Haws et al., 1996). Auch großflächige Hautdefekte zeigten unter einer selektiven COX-2-Hemmung eine signifikant reduzierte Kontraktion und Reepithalisierung der Wunde sowie eine verminderte Angiogenese (Fairweather et al., 2015). Hingegen konnten zwei Studien bei Inzisionswunden von Mäusen keinen Einfluss von traditionellen NSAIDs, selektiven COX-1- oder COX-2-Hemmern auf die Reepithalisierung, Angiogenese und/oder Belastungsfähigkeit feststellen (Blomme et al., 2003; Müller-Decker et al., 2002). Eine selektive COX-2-Hemmung zeigte zudem keinen Einfluss auf die Revaskularisierung eines gestielten Hautlappen-Modells an Mäusen (Wax et al., 2007).

Die klinische Bedeutung der experimentell nachgewiesenen Beeinträchtigung von Heilungsprozessen durch NSAIDs oder Coxiben ist noch nicht vollständig geklärt. Es liegen Hinweise darüber vor, dass beide Isoformen, aber insbesondere die COX-2, eine wichtige Rolle im physiologischen Ablauf von Heilungsprozessen zukommt und dass eine Hemmung dieser Abläufe die Wundheilung potenziell beeinflussen kann. Eine Möglichkeit, die eine geringe klinische Assoziation trotz der nachgewiesenen Effekte erklären könnte, ist die Tatsache, dass die Heilung nur verzögert und nicht vollständig gehemmt wird. Die Schmerzlinderung durch NSAIDs wird zudem oft mit sekundären Faktoren, die zu einer verzögerten Hei-

lung führen können (vermehrte Belastung der Defekte), in Verbindung gebracht. Zusätzliche Studien sowie die Auswertungen der Pharmakovigilanz-Meldungen sind notwendig, um weitere Hinweise auf die klinische Relevanz der Wundheilung zu erhalten.

### **2.3.11. Wirkungen auf die Lunge**

Die Einnahme traditioneller NSAIDs kann bei bestehenden chronisch entzündlichen Lungenerkrankungen zur Auslösung des sogenannten Analgetika-induzierten Asthmas führen. Hierbei handelt es sich um eine pseudoallergische Reaktion, die neben akuten Bronchospasmen mit einer erhöhten Schleimsekretion in der Lunge, Rhinorrhoe, Irritationen der Konjunktiven bis hin zu chronischer Rhinosinusitis und nasaler Polyposis einhergehen kann (Lumry et al., 1983; Pleskow et al., 1983; Stevenson et al., 2001; Stevenson & Simon, 2001). Während in der Tiermedizin Berichte über das Auftreten dieser Hypersensitivitätsreaktion fehlen, wird die Prävalenz beim Menschen auf 0,6 bis 1,2% und unter Asthmatikern auf bis zu 10% geschätzt (Hedman et al., 1999; Kasper et al., 2003; Vally et al., 2002). Klinische Studien deuten darauf hin, dass Coxibe bei entsprechend sensiblen Menschen nicht zu einer Auslösung von Analgetika-induziertem Asthma führen (Martin-Garcia et al., 2002; Stevenson & Simon, 2001; Szczeklik et al., 2001; Woessner et al., 2002).

Der pathophysiologische Mechanismus dieser pulmonalen Nebenwirkung ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht vollständig aufgeklärt. Diskutiert wird insbesondere eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen bronchodilatatorischen Prostaglandinen und bronchokonstriktiven Leukotrienen (Szczeklik et al., 1975; Szczeklik & Stevenson, 1999). Übereinstimmend mit dieser Hypothese zeigen eosinophile Granulozyten im Lungengewebe entsprechend sensibler Individuen eine erhöhte Aktivität einer bestimmten Leukotrien-Synthase. Zusätzlich besteht aufgrund der chronisch entzündlichen Lungenerkrankung eine erhöhte Ansammlung entsprechender Zellen im Lungengewebe. Im Vergleich zu gesunden Individuen könnte die Kombination aus erhöhter Synthese-Kapazität und erhöhter Substratverfügbarkeit durch die NSAID-bedingte COX-Hemmung zu einer ausgeprägten Steigerung der Leukotrien-Konzentration führen und das genannte Asthma auslösen (Cowburn et al., 1998; Nasser et al., 1996). Darüber hinaus gibt es Hinweise auf einen negativen Feedback-Mechanismus von PGE<sub>2</sub> auf die Leukotrien-Freisetzung, der bei Hemmung der Prostaglandin-Synthese zusätzlich entfällt

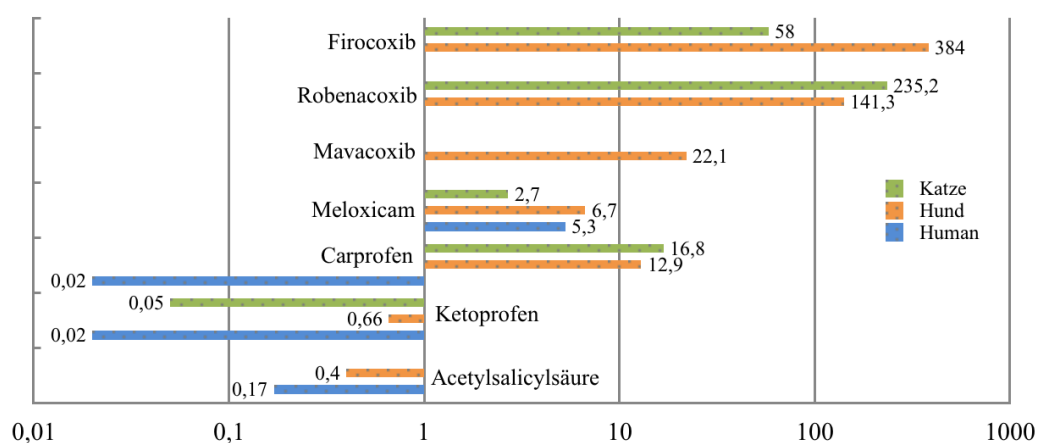
(Celik et al., 2001; Kuehl et al., 1984). Untersuchungsergebnisse liefern zudem Hinweise auf eine Erklärung für das geringere Risiko von Coxiben. Sie deuten darauf hin, dass Asthmatiker generell eine reduzierte PGE<sub>2</sub>-Synthese im Respirationstrakt aufweisen und die Aufrechterhaltung dieser von der COX-1 abhängig ist (Kowalski et al., 2000; Picado et al., 1999; Pierzchalska et al., 2003). Die weitgehende Schonung der COX-1 durch Coxibe wäre demnach nicht mit einer ausreichenden Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten der Leukotriene und somit nicht mit der Auslösung des Analgetika-induzierten Asthmas verbunden.

#### **2.4. Coxibe**

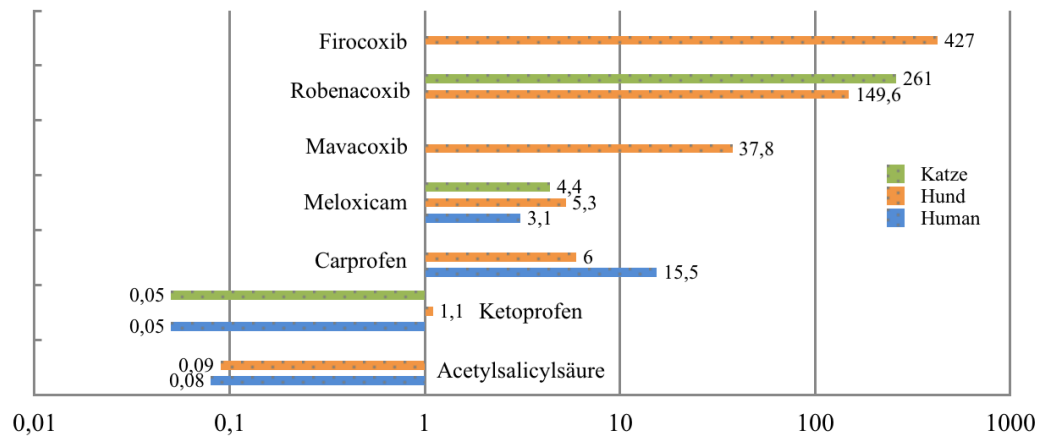
Die Gruppe der Coxibe setzt sich aus Wirkstoffen zusammen, die in therapeutischen Dosierungen keine klinisch relevante Hemmung der COX-1 hervorrufen. Aufgrund ihrer heterogenen chemischen Struktur weisen die einzelnen Wirkstoffe jedoch unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften auf, wobei letztere zusätzlich durch spezies- und rassespezifische sowie individuelle Einflüsse beeinflusst werden (Fleischer et al., 2008; Paulson et al., 1999). Speziesübergreifend ist den Wirkstoffen eine hohe Plasmabindung (> 95%), eine schnelle Elimination aus den zentralen Kompartimenten des Körpers und eine Anreicherung im Entzündungsgebiet gemeinsam. Bezüglich der Wirkdauer bildet das für die Tiermedizin verfügbare Mavacoxib mit einer durchschnittlichen Eliminationshalbwertszeit von 44 Tagen eine Ausnahme. Im Vergleich zu traditionellen NSAIDs besitzen Coxibe einen etwas basischeren Charakter und unterliegen aus diesem Grund weniger stark dem Prinzip der Ionenfalle. Neben der COX-2-Selektivität ist dies ein weiterer Faktor, der das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen senkt (siehe Kapitel 2.3.5). Coxibe werden vorwiegend in der Leber metabolisiert und anschließend über die Galle ausgeschieden.

Für die Bestimmung der Selektivität eines Wirkstoffes existieren verschiedene Testsysteme (z. B. Zellkulturen, gereinigte COX-Isoformen, Vollblut). Generell gilt, dass die Selektivität der einzelnen Wirkstoffe speziesspezifisch und nicht innerhalb der Tierarten übertragbar ist (Lees et al., 2004; Pairet, 1998; Streppa et al., 2002). Für die Ermittlung der Selektivität werden Wirkstoffkonzentrationen, die eine definierte prozentuale Hemmung der COX hervorrufen, bestimmt und anschließend zueinander ins Verhältnis gesetzt. Hierbei nutzen alle Testsysteme die TXA<sub>2</sub>-Synthese als Maß für die Inhibition der COX-1 und die PGE<sub>2</sub>-Synthese als Indikator für die COX-2-Aktivität. Am häufigsten werden diejenigen Konzent-

ration in das Verhältnis gesetzt, die für eine 50- bzw. 80-prozentige Hemmung der beiden Isoenzyme erforderlich sind. Die Selektivität wird schließlich in Form von Quotienten ( $IC_{50} \text{ COX-1} : IC_{50} \text{ COX-2}$  bzw.  $IC_{80} \text{ COX-1} : IC_{80} \text{ COX-2}$ ), den sogenannten Ratios, angegeben. Hierbei zeigen Werte  $>1$  eine präferentielle COX-2-Hemmung und Werte  $<1$  eine präferentielle COX-1-Hemmung an. Als COX-2-spezifisch werden Verbindungen bezeichnet, bei denen die für eine Hemmung der COX-1-Aktivität benötigten Wirkstoffkonzentrationen um ein vielfaches höher als diejenige für die Hemmung der COX-2 liegt. Ein genauer Wert ist hierbei nicht definiert. Als Goldstandard zur Bestimmung der Selektivität wird aktuell die Bestimmung der Ratio im Vollblut-Assay angesehen. Im Unterschied zu den *in-vitro*-Verfahren mittels Zellkulturen und aufgereinigten Enzymen wird die Selektivität eines Wirkstoffes hierbei anhand der COX-Aktivität in klinisch relevanten Zellen und unter nativen Bedingungen ermittelt, die den Konditionen *in-vivo* entsprechen. Insbesondere die *in-vivo* und in Vollblut-Assays auftretende hohe Plasmaproteinbindung der Wirkstoffe stellt einen entscheidenden Faktor bei der Simulation physiologischer Konditionen dar, da ausschließlich die freien, nicht gebundenen Wirkstoffkonzentrationen klinisch relevant sind. Aus diesem Grund werden die mittels Vollblut-Assay ermittelten Selektivitäten mit der klinischen Selektivität gleichgesetzt (Patrignani et al., 1994). Die nachfolgenden Abbildungen 17 und 18 geben die durchschnittlichen  $IC_{50}$ - bzw.  $IC_{80}$ -Ratios verschiedener NSAIDs wieder, die für Hund, Katze und Mensch mittels Vollblut-Assay ermittelt wurden.



**Abbildung 17: Mittels Vollblut-Assay ermittelte  $IC_{50} \text{ COX-1} : IC_{50} \text{ COX-2}$  Ratio bzw. der Mittelwert verschiedener  $IC_{50}$ -Vollblut-Assays von Firocoxib, Robenacoxib, Mavacoxib, Meloxicam, Carprofen, Ketoprofen und Acetylsalicylsäure bei Hund, Katze und Mensch.** Werte  $>1$  zeigen eine präferentielle COX-2-Hemmung, wobei höhere Werte eine stärkere COX-2-Selektivität bedeuten. Werte  $<1$  zeigen eine präferentielle COX-1-Hemmung (Brideau et al., 1996, 2001; Chan et al., 1999a; Cryer & Feldman, 1998; Giraudel et al., 2009; King et al., 2010; Lees et al., 2004, 2015; McCann et al., 2004, 2005; Patrignani et al., 1997; Pelligand et al., 2012; Schmid et al., 2010b; Streppa et al., 2002; Warner et al., 1999; Wilson et al., 2004). Eigene Darstellung.



**Abbildung 18: Mittels Vollblut-Assay ermittelte  $IC_{80}$  COX-1: $IC_{80}$  COX-2 Ratio bzw. der Mittelwert verschiedener  $IC_{80}$ -Vollblut-Assays von Firocoxib, Robenacoxib, Mavacoxib, Meloxicam, Carprofen, Ketoprofen und Acetylsalicylsäure bei Hund, Katze und Mensch.** Werte  $>1$  geben eine präferentielle COX-2-Hemmung an, wobei höhere Werte eine stärkere COX-2-Selektivität bedeuten. Werte  $<1$  zeigen eine präferentielle COX-1-Hemmung (Giraudel et al., 2009; King et al., 2010; Lees et al., 2015; McCann et al., 2004; McCann et al., 2005; Schmid et al., 2010b; Streppa et al., 2002; Warner et al., 1999). Eigene Darstellung.

#### 2.4.1. Robenacoxib

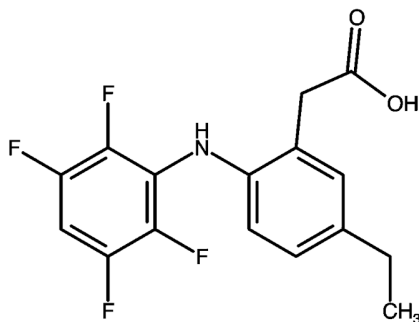
Der Wirkstoff Robenacoxib ist seit 2008 als Tierarzneimittel unter dem Namen Onsior® (Aktuell: Elanco Animal Health; bis 2015: Novartis) auf dem Markt. Die zentrale EU-Zulassung von Onsior® für die Anwendung bei Hunden und Katzen umfasst mehrere Wirkstoffstärken in Tablettenform sowie eine Injektionslösung. Die nachfolgende Tabelle gibt eine kurze Übersicht über die aktuellen Präparate und Zulassungsbedingungen des Wirkstoffs Robenacoxib.

Tierart	Präparat	Zugelassene Indikationen	Empfohlene Dosierung je Tag	Maximale Anwendungsdauer
Hund	Onsior® (Elanco), 5/10/20/40 mg Tablette	Schmerz- und Entzündungszustände bei Osteoarthritis	1-2 mg/kg p.o. (Reduzierung auf niedrigste effektive Dosis bei längerer Anwendung)	Nach Ermessen des Tierarztes
Katze	Onsior® (Elanco), 6 mg Tablette	Schmerzen und Entzündungen des Bewegungsapparates; postoperative Schmerzlinderung und Entzündungshemmung nach orthopädischen Eingriffen	1-2,4 mg/kg p.o.	Muskuloskelettale Störungen: 6 Tage Operationen: Vor dem Eingriff und bis zu 2 weitere Tage
Hund, Katze	Onsior® (Elanco), 20 mg/ml Injektionslösung	postoperative Schmerzminderung und Entzündungshemmung nach Weichteiloperationen und orthopädischen Eingriffen	2 mg/kg s.c.	Hund: Einmalig vor dem Eingriff Katze: Vor dem Eingriff und bis zu 2 weitere Tage

**Tabelle 14:** Aktuell für die Tiermedizin zugelassene Präparate und Zulassungsbedingungen des Wirkstoffs Robenacoxib. p.o.: per os; s.c.: subkutan.

#### 2.4.1.1. Chemische und pharmakokinetische Eigenschaften

Robenacoxib ist der Trivialname für die chemische Verbindung 2-[5-ethyl-2-(2,3,5,6-tetrafluoroanilino)phenyl]ethansäure. Die Summenformel lautet  $C_{16}H_{13}F_4NO_2$  und das Molekulargewicht der Verbindung liegt bei 327,27 g/mol (EMA, 2008b, 2016b; PubChem Compound Database, 2016b).



**Abbildung 19:** Struktur des Wirkstoffes Robenacoxib. Erstellt mit ChemIDplus (<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/>).



Robenacoxib ist strukturell eng mit dem Wirkstoff Diclofenac verwandt. Der Wirkstoff besitzt einen pKa-Wert von 4,6 und weist demnach einen leicht sauren Charakter auf. In den meisten organischen Lösungsmitteln und in neutralen, wässrigen Lösungen ist Robenacoxib frei löslich. In Lösungen mit einem sauren pH ist der Stoff hingegen praktisch unlöslich (EMA, 2008b; King et al., 2009).

Nach oraler Aufnahme und subkutaner Injektion wird Robenacoxib schnell resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration des Wirkstoffes ist bei gefasteten Hunden (Dosierung 2 mg/kg p.o., s.c.) und Katzen (Dosierung 1 mg/kg p.o., 2 mg/kg s.c.) nach 30 bis 60 Minuten bei peroraler Verabreichung und 60 Minuten bei subkutaner Injektion erreicht (EMA, 2008b; King et al., 2011).

Die Bioverfügbarkeit liegt nach oraler Applikation an gefasteten Hunden (1 mg/kg) und Katzen (2 mg/kg) bei bis zu 84% bzw. 49% (EMA, 2008b; Jung et al., 2009). Untersuchungen an Hunden zeigen, dass die orale Bioverfügbarkeit durch die gleichzeitige Gabe kleiner Mengen Futter nicht beeinflusst bzw. geringfügig verbessert wird. Größere Mengen Futter führen hingegen zu einer deutlichen Einschränkung der Bioverfügbarkeit von 84% auf 62%. Aus diesem Grund wird in der Produktinformation empfohlen, Onsior® mindestens 30 Minuten vor oder nach der Fütterung einzugeben (EMA, 2016b; Jung et al., 2009). Nach subkutaner Injektion (1 mg/kg) weist der Wirkstoff eine Bioverfügbarkeit von 69% bei der Katze und 88% bei Hunden auf (EMA, 2008b, 2016b).

Aufgrund seiner hohen Plasmaproteinbindung (>99%) weist Robenacoxib ein geringes Verteilungsvolumen auf. Im Steady-State beträgt dieses bei Hunden 240 ml/kg und bei Katzen 190 ml/kg. Der Wirkstoff unterliegt einer schnellen hepatischen Metabolisierung zu einem pharmakologisch inaktiven Laktam-Metaboliten. Die Elimination des Wirkstoffes und des inaktiven Metaboliten aus dem Körper erfolgt bei Hund und Katze überwiegend über die Galle (zu 65% respektive 70%) und nur zu einem geringen Anteil über die Nieren (EMA, 2008b).

Die Plasmahalbwertszeit liegt nach oraler Aufnahme bei 1,7 (Katze) und etwa 1,2 Stunden (Hund). Nach subkutaner Injektion wurde die Halbwertszeit mit 1,1 Stunden bei der Katze und 1,2 Stunden beim Hund bestimmt (EMA, 2008b; King et al., 2011). Aufgrund des leicht sauren Charakters reichert sich Robenacoxib im entzündeten Gewebe an und weist dort eine längere Verweildauer sowie eine höhere Maximalkonzentration auf. Während eine einmalige Anwendung die COX-2

im zentralen Kompartiment für bis zu 2 (p.o.) bzw. 6 (s.c.) Stunden hemmt und nach 12 Stunden kein Wirkstoff mehr nachweisbar ist, führt Robenacoxib im entzündeten Gewebe zu einer Hemmung der COX-2 für über 24 Stunden (EMA, 2008b; King et al., 2009; Pelligand et al., 2012; Silber et al., 2010). Eine Langzeitstudie an Hunden zeigt nach einer längerfristigen oralen Anwendung von Robenacoxib einer Dosis von 2 bis 10 mg/kg über einen Zeitraum von 6 Monaten keine Veränderung des pharmakokinetischen Profils (King et al., 2011). Es liegen jedoch Hinweise vor, dass die Eliminationshalbwertszeit von der Kondition der Tiere beeinflusst wird. Den Untersuchungen zufolge weisen ältere, an Osteoarthritis erkrankte Hunde im Vergleich zu jungen, gesunden Hunden eine um 75% verlängerte Elimination des Wirkstoffes aus dem Blut auf. Dies wird mit einer verlängerten Persistenz des Wirkstoffes im entzündeten Geweben erklärt (EMA, 2008b; Jung et al., 2009; King et al., 2011; Silber et al., 2010). Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht verschiedener pharmakokinetischer Daten von Robenacoxib im Blutplasma und in entzündetem Gewebe bei Hunden und Katzen.

Tierart	Dosis	Blutplasma			Entzündung		Studie/n
		P <sub>max</sub> in ng/ml	T <sub>1/2</sub> in h	MRT in h	T <sub>1/2</sub> in h	MRT in h	
Hund	1 mg/kg s.c.	567 ± 195	0,8 ± 0,2	1,2 ± 0,27			Jung et al., 2009
	1 mg/kg p.o.	ohne Futter 947 ± 515 mit Futter 832 ± 397	ohne Futter 0,8 ± 0,3 mit Futter 1,01 ± 0,7	ohne Futter 1,0 ± 0,2 mit Futter 0,9 ± 0,48			EMA, 2008 Jung et al., 2009
	2 mg/kg s.c.	617 ± 379*	1,2				Jung et al., 2009 King et al., 2011 Schmid et al., 2010
	2 mg/kg p.o.		1,2				EMA, 2008 King et al., 2011
Katze	1-2 mg/kg p.o.	ohne Futter 1159 wenig Futter 1201 viel Futter 691	1,7	3,3		24	EMA, 2008 Pelligand et al., 2012
	2 mg/kg s.c.	1736 ± 409*	1,1	1,9		24	EMA, 2008 Giraudel et al., 2009a Giraudel et al., 2009b Pelligand et al., 2012
	2 mg/kg i.v.		2,1		23,6	24,6	Pelligand et al., 2012

**Tabelle 15: Zusammenfassung der wichtigsten pharmakokinetischen Parameter von Robenacoxib.** P<sub>max</sub>: maximale Plasmakonzentration; T<sub>1/2</sub>: Eliminationshalbwertszeiten; MRT: mittlere Residenzzeit intakter Wirkstoffmoleküle im Blutplasma bzw. entzündetem Gewebe. \*: Mittelwert aus Ergebnissen verschiedener Studien; h: Stunden; i.v.: intravenös; p.o.: per os; s.c.: subkutan.

### 2.4.1.2. Selektivität und Wirksamkeit

Robenacoxib weist eine hohe Selektivität gegenüber der COX-2 auf. Die mittels Vollblut-Assay ermittelten IC<sub>50</sub>- bzw. IC<sub>80</sub>-Ratios liegen beim Hund bei 141 respektive 150 (King et al., 2010). Für die Katze wurden die IC<sub>50</sub>- bzw. IC<sub>80</sub>-Ratios verschiedener Vollblut-Assay mit 235 respektive 261 mitgeteilt (Giraudel et al., 2009; Pelligand et al., 2012; Schmid et al., 2010b). Eine einmalige Dosis von 0,5 bis 4 mg/kg p.o. sind gemäß *in-vitro* Studien mit Vollblut vom Hund nicht mit einer COX-1-Hemmung verbunden (King et al., 2010; Schmid et al., 2010a). *In-vivo* Studien an der Katze bestätigen, dass therapeutische Dosierungen (2 mg/kg p.o. bzw. s.c.) nur mit einer sehr geringfügigen Hemmung der COX-1-Aktivität einhergeht. Die maximale Hemmung der COX-1 fällt bereits nach 0,8 Stunden von 30% auf unter 10% ab, während sich die maximale COX-2-Hemmung nach 2,3 Stunden lediglich von 98% auf 50% reduziert (Giraudel et al., 2009; King et al., 2012a).

Robenacoxib ist für die Behandlung postoperativer und muskuloskelettaler Schmerz- und Entzündungszustände zugelassen. Während die Anwendung bei der Katze gemäß der Zulassungsbestimmungen auf 6 Tage begrenzt ist, ist bei Hunden, je nach Verträglichkeit und Anpassung der Dosis auf die niedrigste effektive Dosierung, eine zeitlich unbegrenzte Anwendung möglich (EMA, 2016b). In den zugelassenen Anwendungsgebieten bestätigen experimentelle, klinische und epidemiologische Studien eine gute analgetische und entzündungshemmende Wirkung von Robenacoxib bei Hund und Katze, die der Wirksamkeit der traditionellen NSAIDs Meloxicam, Carprofen und Ketoprofen äquivalent oder sogar überlegen ist (Edamura et al., 2012; EMA, 2008b; Giraudel et al., 2010; Gruet et al., 2013; Kamata et al., 2012; King et al., 2009; King et al., 2012b; Reymond et al., 2012; Sano et al., 2012; Schmid et al., 2010a). Eine an Osteoarthritis erkrankten Hunden durchgeführte Studie weist darauf hin, dass der Anteil der Tiere, die ungenügend auf eine therapeutische Dosis ansprechen, bei 10-15% liegt. Die beobachtete Inzidenz entspricht bei der genannten Indikation jedoch derjenigen von traditionellen NSAIDs (EMA, 2008b). Die maximale Wirksamkeit wird bei oraler Anwendung nach 3 bis 5 Stunden und bei subkutaner Anwendung nach 1 Stunde erreicht (EMA, 2008b). Untersuchungen an Tiermodellen und an Osteoarthritis erkrankten Hunden zeigen, dass die Wirkdauer von Robenacoxib aufgrund der Anreicherung im entzündeten Gewebe länger besteht als die Plasmahalbwertszeit

vermuten lässt (King et al., 2009; Pelligand et al., 2012; Silber et al., 2010).

#### **2.4.1.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Robenacoxib zählen insbesondere milde, gastrointestinale Nebenwirkungen. In der Produktinformation werden für Hund und Katze Erbrechen, weicher Kot, Durchfall und Inappetenz unter häufigen Nebenwirkungen (1-10 Fälle pro 100 Patienten) genannt. Gelegentlich (1-10 Fälle pro 1000 Patienten) kann es bei Hunden zudem zu schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen mit Blutbeimischungen im Kot kommen. Das Auftreten von Lethargie ist bei Hunden selten (1-10 Fälle je 100.000 Patienten) und bei Katzen sehr selten (<1 Fall je 100.000 Patienten). In der Produktinformation der Injektionslösung wird zusätzlich ein häufiges bis gelegentliches Auftreten von schmerzhaften Schwellungen an der Injektionsstelle bei Hund und Katze sowie ein gelegentliches Auftreten von blutigem Erbrechen bei der Katze berichtet. Für die Langzeitbehandlung beim Hund ist darüber hinaus ein möglicher vorübergehender Anstieg der Leberenzyme vermerkt. Neben den aufgeführten Nebenwirkungen werden zusätzlich Vorsichtsmaßnahmen und Kontraindikationen angeführt, die trächtige Tiere und Tiere mit einem Alter von unter 3 (Hund) bzw. 4 (Katze) Monaten, einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Ulzera und Funktionsstörungen von Herz, Nieren und Leber umfassen. Zudem wird darauf hingewiesen, dass dehydrierte, hypovolämische und/oder hypotensive Tiere nur unter sorgfältigem Monitoring behandelt werden sollten und bei der Langzeitbehandlung von Hunden eine regelmäßige Kontrolle der Leberenzyme vorgenommen werden sollte. Aufgrund möglicher Wechselwirkungen wird angeführt, dass Robenacoxib nicht zeitgleich mit anderen entzündungshemmenden Substanzen (andere NSAIDs oder Glukokortikoide) angewendet werden sollte und eine Co-Medikation mit Diuretika, ACE-Hemmern oder anderen potenziell nephrotoxischen Substanzen mit einem erhöhten Risiko renaler Toxizität einhergeht (EMA, 2016b).

Epidemiologische Studien beschreiben für die Anwendung der empfohlenen Dosis im Allgemeinen eine gute Verträglichkeit bei Hund und Katze, wobei die verfügbaren Informationen zu beiden Tierarten aufgrund der geringen Anzahl an Studien mit kleinen Studiengruppen nur eingeschränkt aussagekräftig sind. Es werden vor allem milde und selbstlimitierende gastrointestinale Nebenwirkungen berichtet (Edamura et al., 2012; Giraudel et al., 2010; Gruet et al., 2011, 2013;

Kamata et al., 2012; Reymond et al., 2012; Sano et al., 2012). Im Vergleich zu traditionellen NSAIDs zeigt Robenacoxib in mehreren Studien eine leichte Tendenz zu einer besseren Verträglichkeit, die jedoch in keiner Studie statistische Signifikanz erreicht (Giraudel et al., 2010; Gruet et al., 2013; Reymond et al., 2012; Sano et al., 2012). Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht bisher erfasster Nebenwirkungen in prospektiven, randomisierten und kontrollierten klinischen Studien bei Hund und Katze.

Tierart	Dosis je Tag	Zeitraum Anwendung	Nebenwirkungen		Studie
			Robenacoxib	Kontrolle	
Hund	1-2 mg/kg s.c./p.o.	14 Tage	Gesamt: 16/118 (14%) milde GI-Ereignisse	Gesamt: 12/56 (21%) (Meloxicam) milde GI-Ereignisse	Gruet et al., 2013
	1-2 mg/kg s.c./p.o.	16 Tage	Gesamt: 24/97 (25%) 4/97 Schmerz Injektionsstelle 20/97 Milde GI-Ereignisse	Gesamt: 10/43 (23%) (Meloxicam) 3/43 Schmerz Injektionsstelle 7/43 Milde GI-Ereignisse	Gruet et al., 2011
	1-2 mg/kg p.o.	28 Tage	Gesamt: 3/21 (14%) 2/21 DF 1/21 EB	Gesamt: 0/11 (0%) (Carprofen)	Edamura et al., 2012
	1-2 mg/kg p.o.	84 Tage	Gesamt: 57/125 (46%) darunter: 29/125 DF/EB 1/125 Meläna 3/125 erhöhte Leberparameter	Gesamt: 33/63 (52%) (Carprofen) darunter: 15/63 DF/EB 2/63 Meläna 2/63 erhöhte Leberparameter	Reymond et al., 2012
Katze	1-2 mg/kg s.c.	einmalig	Gesamt: 0/67 (0%)	Gesamt: 0/29 (0%) (Meloxicam)	Kamata et al., 2012
	1-2,4 mg/kg p.o.	5-6 Tage	Gesamt: 1/47 (2%) 1/47 EB	Gesamt: 2/21 (10%) (Ketoprofen) 2/21 EB	Sano et al., 2012
	1-2,4 mg/kg p.o.	5-6 Tage	Gesamt: 11/51 (22%) darunter: 5/51 DF 3/51 EB	Gesamt: 8/48 (17%) (Ketoprofen) darunter: 1/48 DF 0/48 EB	Giraudel et al., 2010

**Tabelle 16: Übersicht klinischer Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit von Robenacoxib bei Hund und Katze.** DF: Durchfall; EB: Erbrechen; GI: Gastrointestinal; p.o.: per os; s.c.: subkutan.

### 2.4.2. Cimicoxib

Seit dem Jahr 2011 ist der Wirkstoff Cimicoxib unter dem Namen Cimalgex<sup>®</sup> (Vétoquinol SA) als Tierarzneimittel erhältlich. Die zentrale EU-Zulassung von Cimalgex<sup>®</sup> umfasst Kautabletten verschiedener Wirkstoffstärken für die Anwendung beim Hund. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die aktuell zugelassenen Präparate und die Zulassungsbedingungen von Cimalgex<sup>®</sup>.

Tierart	Präparat	Zugelassene Indikationen	Empfohlene Dosierung je Tag	Maximale Anwendungsdauer
Hund	Cimalgex <sup>®</sup> (Vétoquinol), 8/30/80 mg Kautablette	Schmerz- und Entzündungszustände bei Osteoarthritis und zum perioperativen Schmerzmanagement bei Weichteiloperationen und orthopädischen Eingriffen	2 mg/kg p.o.	Osteoarthritis: 6 Monate (längere Behandlungen bei regelmäßigen tierärztlichen Kontrolluntersuchungen) Perioperativer Einsatz: bis zu 8 Tage

Tabelle 17: Aktuell für die Tiermedizin zugelassene Präparate und Zulassungsbedingungen des Wirkstoffs Cimicoxib (EMA, 2016c). p.o.: per os.

#### 2.4.2.1. Chemische und pharmakokinetische Eigenschaften

Die chemische Bezeichnung des Wirkstoffes Cimicoxib lautet 4-[4-chloro-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)imidazol-1-yl]benzenesulfonamide, die Summenformel lautet C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Das Molekulargewicht der Verbindung liegt bei 381,81 g/mol (Almansa et al., 2003; Almansa et al., 2004; EMA, 2011; PubChem Compound Database, 2016c).

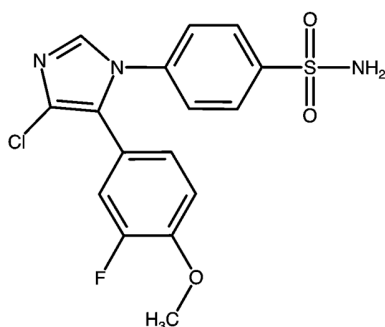


Abbildung 20: Struktur des Wirkstoffs Cimicoxib. Erstellt mit ChemIDplus (<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/>).

Cimicoxib ist ein kristallines, weißes, geruch- und geschmackloses Pulver und ist in wässrigen Lösungen praktisch unlöslich. Um die Löslichkeit und die Biover-

fugbarkeit *in-vivo* zu steigern, wird der Wirkstoff in mikronisierter Form zu Tabletten verarbeitet (Almansa et al., 2004; EMA, 2011).

Nach oraler Aufnahme wird Cimicoxib schnell resorbiert. In zwei Studien zum pharmakokinetischen Profil bei Hunden wurden bei einer therapeutischen Dosierung von 2 mg/kg p.o. maximale Plasmakonzentrationen von durchschnittlich 467 ng/ml (Range 300 – 780 ng/ml) erreicht. Die Dauer bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration betrug durchschnittlich 3,1 Stunden (Range 1 – 5,8 Stunden) (EMA, 2011; Kim et al., 2014). Um eine gute Wirksamkeit im perioperativen Schmerzmanagement zu gewährleisten, empfiehlt der Hersteller daher einen Abstand von zwei Stunden zwischen der Anwendung von Cimicoxib und dem Beginn des Eingriffs (EMA, 2016c). Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei gefasteten Hunden bei etwa 45%. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Futter wurde kein bedeutender Einfluss auf das pharmakokinetische Profil festgestellt (EMA, 2011; Kim et al., 2014). Die Anwendung kann aus diesem Grund mit oder ohne Futter erfolgen (EMA, 2016c).

Der Wirkstoff wird in der Leber demethyliert und primär (>70%) über die Galle ausgeschieden. Zudem findet in einem geringen Umfang eine Glucuronidierung des demethylierten Metaboliten statt, der über die Nieren eliminiert wird (~15%) (EMA, 2011, 2016c).

Im Blutplasma von Hunden weist Cimicoxib eine durchschnittliche Halbwertszeit von 3,4 Stunden (Range 1,7 – 5,4 Stunden) nach einer oralen Verabreichung von 2 mg/kg auf (EMA, 2011; Kim et al., 2014). Untersuchungen an jungen, gesunden Beagles weisen jedoch darauf hin, dass einzelne Individuen dieser Rasse eine signifikant langsamere Metabolisierungsrate aufweisen, die sich in einer verlängerten Plasmahalbwertszeit von etwa 8 Stunden äußert. Es wird vermutet, dass diese interindividuellen Unterschiede auf einen Polymorphismus der Leberenzyme, die an der Metabolisierung von Cimicoxib beteiligt sind, zurückzuführen sind (EMA, 2011; Jeunesse et al., 2013). In Übereinstimmung mit dieser These belegen Untersuchungen vergleichbarer Auffälligkeiten nach der Anwendung des Wirkstoffs Celecoxib beim Beagle einen Zusammenhang mit einem Enzym-Polymorphismus (Paulson et al., 1999). Die vorliegenden Studien ergeben jedoch zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Hinweise auf individuelle Unterschiede in der Metabolisierungsrate bei anderen Rassen. Aufgrund der begrenzten Anzahl der untersuchten Tiere und Rassen (Anglo-Französischer Laufhund, English Pointer, Cavalier King

Charles Spaniel, Berner Sennenhund, Labrador Retriever, Beagle) ist jedoch nicht auszuschließen, dass auch andere Rassen betroffen sein könnten (EMA, 2011). Untersuchungen zur Verweildauer im entzündeten Gewebe liegen zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vor.

#### 2.4.2.2. Selektivität und Wirksamkeit

Zum aktuellen Zeitpunkt liegt keine  $IC_{50}$ - bzw.  $IC_{80}$ -Ratio für den Hund vor. *In-vivo* Untersuchungen an Hunden zeigen, dass Dosierungen von  $1 \text{ mg/kg}$  p.o. mit einer Hemmung der COX-2-Aktivität um 86% und der COX-1-Aktivität um 27% einhergehen (EMA, 2011). Die mittels Vollblut-Assay ermittelte  $IC_{50}$  COX-1: $IC_{50}$  COX-2 Ratio für den Menschen liegt bei 19 (Chegaev et al., 2007).

Studien zur Wirksamkeit belegen für Cimicoxib gute analgetische und entzündungshemmende Eigenschaften bei Nagetieren und beim Hund. In einem Feldversuch zur Effektivität der perioperativen Analgesie beim Hund wurde gezeigt, dass sowohl bei Weichteil- als auch orthopädischen Eingriffen eine zu dem nichtselektiven NSAID Carprofen vergleichbare Wirksamkeit über 24 Stunden besteht (Grandemange et al., 2013). Eine weitere klinische Studie über einen Behandlungszeitraum von 90 Tagen bestätigt eine mit Firocoxib vergleichbare Schmerz- und Entzündungshemmung bei Hunden mit Osteoarthritis. Untersuchungen anhand eines akut entzündlichen Schmerzmodells der Ratten ergaben eine *in-vivo* Wirkdauer von 10 bis 14 Stunden (EMA, 2011). In pharmakokinetischen Studien wurde gezeigt, dass die minimal effektive Plasmakonzentration bei gesunden Hunden über 8,3 bis 9,4 Stunden besteht (Kim et al., 2014). Untersuchungen zu einer möglicherweise verlängerten Wirkdauer von Cimicoxib bei chronischen Entzündungszuständen liegen zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor.

#### 2.4.2.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Anwendung von Cimicoxib ist beim Hund primär mit milden gastrointestinalen Störungen verbunden. Zu den häufigen (1-10 je 100 Patienten) Nebenwirkungen zählen Erbrechen und Durchfall. In seltenen Fällen (1 bis 10 je 100.000 Patienten) kann es zum Auftreten von Anorexie, Lethargie und schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Hämorrhagien und Ulzerationen kommen. Darüber hinaus ist in seltenen Fällen (weniger als 1 je 100.000 Patienten) ein Anstieg der biochemischen Nierenparameter beschrieben, die auf eine arzneimittelbedingte Schädigung der Nieren hinweisen könnten. Im Rahmen von Toxizi-



tätsstudien wurde gezeigt, dass die Nierentoxizität von Cimicoxib in therapeutischen Dosierungen beim Hund sehr gering ist und meist keine klinische Relevanz erreicht. Die Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass die Anwendung von Cimicoxib mit einem dosisabhängig ansteigenden Risiko für Nekrosen an den Nierenpapillen einhergeht. In Verbindung mit der variablen Verstoffwechselung wird daher empfohlen, die Nierenfunktion bei einer längerfristigen Behandlung zu überwachen. Kontraindikationen der Anwendung von Cimicoxib umfassen trächtige sowie laktierende Tiere und Tiere unter einem Alter von 10 Wochen. Ebenso sollten Tiere mit vorbestehenden Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Störungen der Blutgerinnung nicht behandelt werden. Die zeitgleiche Anwendung von anderen NSAIDs und Glukokortikoiden sollte aufgrund eines erhöhten Nebenwirkungsrisikos vermieden werden. Ein sorgfältiges Monitoring sollte zudem bei Hunden unter 6 Monaten und bei Tieren mit Funktionsstörungen an Herz, Nieren und Leber oder einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Ulzera stattfinden. Es wird darauf hingewiesen, dass Tiere mit einem reduzierten Blutvolumen, bei Dehydration und/oder Hypotension einem erhöhten Risiko renaler Nebenwirkungen unterliegen und eine Behandlung vermieden werden sollte (EMA, 2011, 2016c).

Die Anzahl und Qualität der klinischen Studien zur Verträglichkeit von Cimicoxib beim Hund ist zum aktuellen Zeitpunkt sehr begrenzt. Die Ergebnisse der drei vorliegenden Feldstudien weisen auf eine gute Verträglichkeit und ein zu Firocoxib (Behandlungsdauer 90 Tage) und Carprofen (Behandlungsdauer 3-6 Tage) vergleichbares Nebenwirkungsrisiko hin. Die beschriebenen Nebenwirkungen umfassen vorrangig milde gastrointestinale Störungen wie Erbrechen und Durchfall. Jedoch enthalten nicht alle Studien eine umfassende Beschreibung der aufgetretenen Nebenwirkungen. Veränderungen der biochemischen Nieren- und Leberparameter traten vereinzelt auf, waren jedoch ohne klinische Relevanz (EMA, 2011; Grandemange et al., 2013; Murrell et al., 2014). In Übereinstimmung mit den Feldstudien beschreiben Toxizitätsstudien für die empfohlene Dosierung eine sehr gute Verträglichkeit bei einem Auftreten vorrangig milder gastrointestinaler Nebenwirkungen (Erbrechen, Durchfall, schmerzhaftes Abdomen). Wie zu erwarten, gehen höhere Dosierungen (drei- bis fünffache der empfohlenen Dosis) mit einem gesteigerten Risiko und einer gesteigerten Intensität gastrointestinaler und renaler Nebenwirkungen einher (Blutbeimischungen im Kot, Absinken des Häma-

tokritwertes, Erosionen und Ulzerationen des Gastrointestinaltraktes, Nekrosen der Nierenpapillen). Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht der verfügbaren Informationen zur Sicherheit von Cimicoxib bei Hunden.

Tierart	Dosierung je Tag	Zeitraum Anwendung	Nebenwirkungen		Studie
			Robenacoxib	Kontrolle	
Hund	2 mg/kg p.o.	einmalig	Gesamt: 0/11 (0%)	Keine Kontrollgruppe	Kim et al., 2014
	2 mg/kg p.o.	3-6 Tage	Gesamt: 35/114 (31%) darunter: 17/114 EB 2/114 DF 1/114 Meläna 1/114 Funktionsstörung Nieren 6/114 Hämatom an der OP-Stelle 1/114 Hämorrhagie an OP-Stelle	Gesamt: 40/123 (33%) (Carprofen) darunter: 11/123 EB 4/123 DF 0/123 Meläna 2/114 Funktionsstörung Nieren 9/114 Hämatom an der OP-Stelle 8/114 Hämorrhagie an OP-Stelle	Grandemage et al., 2013
	2 mg/kg p.o.	30 Tage	Gesamt: -/- (14,4%)	Keine Kontrollgruppe	Murrell et al., 2014
	2 mg/kg p.o.	90 Tage	Gesamt: -/- (60%) angegebene Inzidenzen: 48,6% EB 18,9% DF	Gesamt: -/- (40%) (Firocoxib) angegebene Inzidenzen: 24% EB 28% DF	EMA, 2011

**Tabelle 18: Übersicht klinischer Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit des Wirkstoffs Cimicoxib bei Hunden.** DF: Durchfall; EB: Erbrechen; OP: Operation; p.o.: per os.

Bei Anwendern (Tierbesitzer, Tierarzt), die eine Überempfindlichkeit gegenüber Cimicoxib aufweisen, kann der Kontakt mit dem Wirkstoff zu einer Sensibilisierung der Haut und die erneute Exposition zum Auftreten einer allergischen Kontaktdermatitis führen. Die Packungsbeilage empfiehlt den Anwendern aus diesem Grund, nach der Anwendung die Hände zu waschen und bei bekannter Überempfindlichkeit den direkten Kontakt zu vermeiden (EMA, 2016c).

### 2.4.3. Firocoxib

Der Wirkstoff Firocoxib ist seit 2004 als Tierarzneimittel für die Anwendung bei Hund und Pferd unter dem Namen Previcox® (Merial) auf dem Markt. Die zentrale EU-Zulassung umfasst Kautabletten in zwei Wirkstoffstärken für Hunde und eine Paste zum Eingeben für Pferde. Seit 2008 wird die Paste zum Eingeben und eine Injektionslösung für Pferde zusätzlich unter dem Namen Equioxx® vertrie-

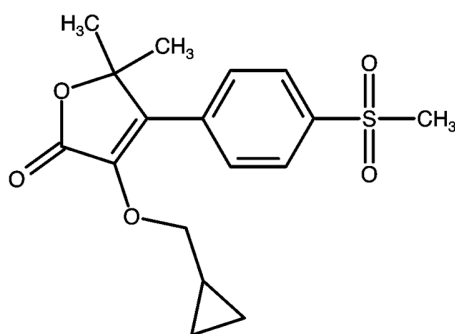
ben. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht der aktuell verfügbaren Präparate und Zulassungsbedingungen des Wirkstoffs Firocoxib.

Tierart	Präparat	Zugelassene Indikationen	Empfohlene Dosierung je Tag	Maximale Anwendungsdauer
Hund	Previcox <sup>®</sup> (Merial), 57/ 227 mg Kautablette	Schmerz- und Entzündungshemmung bei Osteoarthritis; Schmerz- und Entzündungshemmung bei Weichteil- und orthopädischen Operationen sowie Zahnbehandlungen	5 mg/kg p.o.	Osteoarthritis: 90 Tage (längere Behandlungen unter regelmäßiger tierärztlicher Kontrolle) Postoperativ: 3 Tage (orthopädische Eingriffe: nach Ermessen des Tierarztes)
Pferd	Previcox <sup>®</sup> / Equioxx <sup>®</sup> (Merial), 8,2 mg/g Paste zum Eingeben	Schmerz- und Entzündungshemmung bei Osteoarthritis	0,1 mg/kg p.o.	14 Tage
Pferd	Equioxx <sup>®</sup> (Merial), 20 mg/ml Injektionslösung	Schmerz- und Entzündungshemmung bei Osteoarthritis	0,09 mg/kg i.v.	14 Tage

**Tabelle 19: Aktuell für die Tiermedizin zugelassene Präparate und Zulassungsbedingungen des Wirkstoffs Firocoxib (EMA, 2013, 2014c).** i.v.: intravenös; p.o.: per os; s.c.: subkutan.

#### 2.4.3.1. Chemische und pharmakokinetische Eigenschaften

Die chemische Bezeichnung für Firocoxib lautet 3-(Cyclopropylmethoxy)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-5,5-dimethylfuranon. Die Summenformel ist C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Das Molekulargewicht der Verbindung beträgt 336,4 g/mol (PubChem Compound Database, 2016a).



**Abbildung 21: Struktur des Wirkstoffs Firocoxib.** Erstellt mit ChemIDplus (<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/>).

Firocoxib besitzt eine orale Bioverfügbarkeit von  $36,9 \pm 20,4 \%$ . Die gleichzeitige Fütterung zeigt keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit. Die Anwendung von Firocoxib kann daher mit oder ohne Futter erfolgen (EMA, 2007, 2014c; McCann et al., 2004). Der Wirkstoff wird nach oraler Einnahme sehr schnell resorbiert. Eine Dosis von  $8 \text{ mg/kg}$  p.o. führt beim Hund nach durchschnittlich 1,25 Stunden zu einer maximalen Plasmakonzentration von  $2050 \text{ ng/ml}$ . Bei wiederholter peroraler Anwendung wird nach 3 Tagen der Steady-State erreicht (EMA, 2007; McCann et al., 2004). Die Plasmaproteinbindung von Firocoxib liegt beim Hund bei etwa  $96 \%$  (EMA, 2007, 2014c).

Der Wirkstoff unterliegt einer schnellen Metabolisierung in der Leber. Eingehende Untersuchungen der Verstoffwechselung am Pferd zeigen, dass Firocoxib durch Dealkylierung inaktiviert und anschließend glucuronidiert wird. Die Elimination findet vorwiegend über die Nieren ( $\sim 65\%$ ) und nur zu einem geringen Anteil über die Galle statt ( $< 18\%$ ). Hierbei besteht die Vermutung, dass die Metaboliten zwar primär über die Galle ausgeschieden werden, jedoch einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen und erneut resorbiert werden. Es wird angenommen, dass die Metabolisierung bei Pferd und Hund ähnlich verläuft (EMA, 2007). Die Halbwertszeit von Firocoxib im Blutplasma von Hunden liegt nach einer Dosis von  $5 \text{ mg/kg}$  p.o. bei  $7,59 \pm 1,53$  Stunden (EMA, 2007, 2014c; McCann et al., 2004).

#### **2.4.3.2. Selektivität und Wirksamkeit**

Firocoxib weist eine sehr hohe COX-2-Selektivität auf. Auf Basis der im Vollblut-Assay ermittelten  $IC_{50}$ - bzw.  $IC_{80}$ -Konzentrationen hemmt Firocoxib bei Hunden die COX-2 etwa 384- bzw. 427-fach stärker als die COX-1. Dosierungen, die zu einer 95-prozentigen Hemmung der COX-2-Aktivität führen, besitzen immer noch keinen Effekt auf die COX-1. *Ex-vivo* Untersuchungen an Vollblut von Hunden ergeben darüber hinaus, dass Anwendungen knapp unter der therapeutischen Dosis von  $4 \text{ mg/kg}$  p.o. mit einer 82-prozentigen Hemmung der COX-2 verbunden sind. Es wird daher angenommen, dass die Aktivität der COX-1 *in-vivo* nur geringgradig beeinflusst wird (EMA, 2007; McCann et al., 2004).

Experimentelle Untersuchungen und klinische Feldstudien bestätigen übereinstimmend eine gute analgetische und antiphlogistische Wirksamkeit von Firocoxib beim Hund (Autefage et al., 2011; Doig et al., 2000; EMA, 2007; Hanson

et al., 2006; Lecoindre & Pepin-Richard, 2011; Pollmeier et al., 2006). Im zugelassenen Indikationsfeld entspricht die Effektivität von Firocoxib der von den nichtselektiven NSAIDs Carprofen und Meloxicam (EMA, 2007; Pollmeier et al., 2006). Die Wirkdauer einer einmaligen Anwendung von 5 mg/kg wird mit etwa 18 Stunden angegeben (EMA, 2007).

#### **2.4.3.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

In der empfohlenen Dosierung von 5 mg/kg p.o. beschreiben klinische und experimentelle Studien übereinstimmend eine sehr gute Verträglichkeit von Firocoxib (Autefage et al., 2011; Hanson et al., 2006; Lecoindre & Pepin-Richard, 2011; Pollmeier et al., 2006; Ryan et al., 2006; Steagall et al., 2007). Die in der Produktinformation aufgeführten Nebenwirkungen umfassen ein gelegentliches Auftreten (1 bis 10 von 1.000 Behandlungen) von Erbrechen und Durchfall sowie in sehr seltenen Fällen (<1 von 10.000 Behandlungen) Funktionsstörungen der Leber und Nieren, die mit Veränderungen der biochemischen Parameter einhergehen können. In seltenen Fällen (1 bis 10 von 10.000 Behandlungen) wird zudem das Auftreten neurologischer Symptome beschrieben (EMA, 2007, 2014c).

Aufgrund der in Toxizitätsstudien dargelegten geringen therapeutischen Breite von Firocoxib wird darauf hingewiesen, dass die empfohlene Dosis nicht überschritten werden sollte. Die Studien zeigen, dass Dosierungen ab dem drei- bis zehnfachen der empfohlenen Dosis zu einem vermehrten Auftreten schwerwiegender und zum Teil fataler Nebenwirkungen führen. Vergiftungserscheinungen treten hierbei seitens des Gastrointestinaltrakts (schweres Erbrechen, Durchfall, Anorexie, Ulzerationen des Duodenums und Läsionen der Maulschleimhaut), der Leber (zelluläre Verfettung) und des Gehirns (Vakuolisierung, jedoch ohne klinische Relevanz) auf. Die Studien weisen zudem auf eine erhöhte Empfindlichkeit sehr junger Hunde (< 3 Monate) hin, die nach einer wiederholten Anwendung therapeutischer Dosierungen (5 mg/kg) subklinische Veränderungen des Fettstoffwechsels in der Leber aufweisen können und bei denen die Schwere und Häufigkeit der Nebenwirkungen nach Überdosierung diejenigen adulter Hunde (> 6 Monate) übersteigt. Die Behandlung von Hunden unter einem Alter von 10 Wochen ist daher kontraindiziert. Die angeführten Gegenanzeigen umfassen zudem Tiere unter 3 kg Körpergewicht, mit gastrointestinalen Erkrankungen, Blutgerinnungsstörungen oder Veränderungen des Blutbildes. Trächtige und laktierende Hündinnen sollten nicht mit Firocoxib behandelt werden, da in experimentellen Studien

an Nagern potentielle materno-, feto- und embryotoxische Wirkungen (u.a. reduzierte Fruchtbarkeit; äußere, viszerale und skelettale Fehlbildungen; Spätgeburten) auftraten. Darüber hinaus wird auf ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei Hunden mit Funktionsstörungen der Nieren, der Leber und des Herzens hingewiesen. Eine Behandlung dieser Tiere sollte nur unter einem sorgfältigen Monitoring erfolgen. Eine gleichzeitige Anwendung mit Kortikosteroiden oder anderen NSAIDs sollte vermieden werden. Ebenso sollten Hunde, die gleichzeitig ACE-Hemmer oder Diuretika einnehmen, klinisch überwacht werden. Aufgrund eines gesteigerten Risikos für renale Nebenwirkungen wird davon abgeraten, dehydrierte, hypovolämische und/oder hypotensive Tiere mit Firocoxib zu behandeln. Aufgrund der potenziellen Nieren- und Lebertoxizität von Firocoxib wird in der Produktinformation schließlich darauf hingewiesen, dass bei der Anwendung von Firocoxib eine regelmäßige Überprüfung der biochemischen Laborwerte stattfinden sollte (EMA, 2014c).

Klinische Studien beschreiben übereinstimmend vorrangig milde und selbstlimitierende gastrointestinale Nebenwirkungen wie Erbrechen, Durchfall und Inappetenz (Hanson et al., 2006; Pollmeier et al., 2006). Bei der Behandlung von Hunden mit Osteoarthritis über einen Zeitraum von 40 bis zu 360 Tagen konnte eine gute Verträglichkeit verzeichnet werden. Nur in seltenen Fällen wurden gastrointestinale (Erbrechen/ Durchfall) oder renale Nebenwirkungen (Erhöhung biochemischer Nierenparameter) beobachtet (Autefage et al., 2011; Lecoindre & Pepin-Richard, 2011; Ryan et al., 2006). Endoskopische Untersuchungen von 16 Hunden nach einer Behandlungsdauer von 90 Tagen deuten darauf hin, dass Firocoxib nur ein sehr geringes ulzerogenes Potenzial besitzt (Lecoindre & Pepin-Richard, 2011). Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die in aktuell vorliegenden prospektiv, randomisiert und kontrolliert durchgeführten klinischen Studien und in Langzeitstudien ohne ein entsprechendes Studiendesign beobachteten Nebenwirkungen von Firocoxib beim Hund.

Tierart	Dosierung je Tag	Zeitraum Anwendung	Nebenwirkungen		Studie
			Firocoxib	Kontrolle	
Hund	5 mg/kg p.o.	30 Tage	Gesamt: 12/128 (9%) 5/128 EB 3/128 Anorexie 2/128 abdominale Schmerzen 1/128 DF 1/128 Lethargie 0/128 Meläna	Gesamt: 21/121 (17%) (Etodolac) 8/121 EB 3/121 Anorexie 1/121 abdominale Schmerzen 10/121 DF 3/121 Lethargie 3/121 Meläna	Hanson et al., 2006
	5 mg/kg p.o.	30 Tage	Gesamt: 5/110 (5%) 3/110 unzureichende Wirksamkeit 2/110 EB	Gesamt: 11/108 (10%) (Carprofen) 8/108 EB/ DF/ Anorexie/ Adipsia/ Polydipsia 3/108 unzureichende Wirksamkeit	Pollmeier et al., 2006
	5 mg/kg p.o.	40 Tage	Gesamt: 49/1002 (5%) 19/1002 Erbrechen 12/1002 erhöhte Laborwerte (v.a. Nierenparameter) 8/1002 ungenügende Wirksamkeit 6/1002 DF 4/1002 EB und DF	Keine Kontrollgruppe	Ryan et al., 2006
	5 mg/kg p.o.	90 Tage	Gesamt: 6/16 (37%) 5/16 milder DF 1/16 mildes EB	Keine Kontrollgruppe	Lecoindre et al., 2011
	5 mg/kg p.o.	15-360 Tage	Gesamt: ?*/39 ?/39 milder DF/EB (2,5% bzw. 1% der Behandlungszeit) 4/39 milder Gewichtsverlust 3/39 unzureichende Wirksamkeit 2/39 erhöhte Nierenparameter 1/39 hgr. DF 1/39 Perforation Ulzera nach Überdosierung 1/39 Anämie	Keine Kontrollgruppe	Autefage et al., 2011

**Tabelle 20: Übersicht klinischer Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit von Firocoxib bei Hunden.** \*: einzelne Tiere zeigten mehrere Symptome gleichzeitig; DF: Durchfall; EB: Erbrechen; hgr.: hochgradig; p.o.: per os.

#### 2.4.4. Mavacoxib

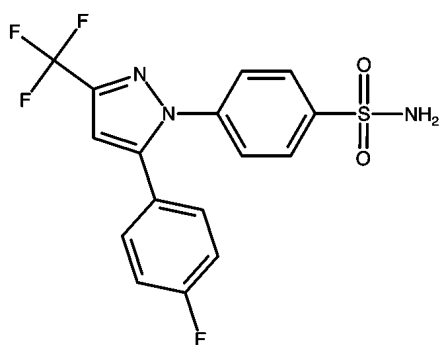
Der Wirkstoff Mavacoxib ist seit dem Jahr 2008 unter dem Namen Trocoxil® (Zoetis Belgium SA) als Tierarzneimittel zur Anwendung bei Hunden zugelassen. Die zentrale EU-Zulassung umfasst Kautabletten in fünf verschiedenen Wirkstoffstärken. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht der aktuell verfügbaren Präparate und Zulassungsbedingungen.

Tierart	Präparat	Zugelassene Indikationen	Empfohlene Dosierung	Maximale Anwendungsdauer
Hunde über einem Alter von 1 Jahr	Trocoxil® (Zoetis Belgium SA), 6/ 20/ 30/ 75/ 95 mg Kautablette	Schmerz- und Entzündungshemmung degenerativer Gelenkerkrankungen, bei denen eine kontinuierliche Behandlung über einen Monat indiziert ist	2 mg/kg p.o. am 1. und 15. Behandlungstag, danach im monatlichen Intervall	6,5 Monate (7 Anwendungen)

**Tabelle 21:** Aktuell für die Tiermedizin zugelassene Präparate und Zulassungsbedingungen des Wirkstoffs Mavacoxib (EMA, 2014b). p.o.: per os.

##### 2.4.4.1. Chemische und pharmakokinetische Eigenschaften

Mavacoxib ist der Trivialname der chemischen Verbindung 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamid. Die Summenformel der Verbindung lautet C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Das Molekulargewicht liegt bei 385,3 g/mol (EMA, 2008a; PubChem Compound Database, 2016d).



**Abbildung 22:** Struktur des Wirkstoffs Mavacoxib. Erstellt mit ChemIDplus (<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/>).

Mavacoxib weist eine hohe Lipidlöslichkeit auf und ist bei pH-Werten zwischen 1,2 und 6,8 in wässrigen Lösungen praktisch unlöslich. Der Wirkstoff besitzt bei einem pKa-Wert von 9,57 einen sehr schwachen Säurecharakter (EMA, 2008a; Lees et al., 2015).



Die orale Bioverfügbarkeit von Mavacoxib liegt bei gefasteten Hunden bei 46%. Erfolgt die Applikation gemeinsam mit der Fütterung, erhöht sich die Bioverfügbarkeit aufgrund der ausgeprägten lipophilen Eigenschaften des Wirkstoffs auf 87% (Cox et al., 2010; Cox et al., 2011). Der Hersteller empfiehlt aus diesem Grund, Mavacoxib kurz vor oder während der Fütterung des Tieres anzuwenden (EMA, 2014b).

Nach einmaliger Anwendung der empfohlenen Dosis wird bei jungen, gesunden Hunden durchschnittlich nach 11 Stunden die maximale Plasmakonzentration von  $0,89 \mu\text{g}/\text{ml}$  erreicht. Untersuchungen mit einer Dosierung von  $4 \text{ mg}/\text{kg}$  p.o. zeigen, dass gefastete Tiere niedrigere maximale Plasmakonzentrationen erreichen und hierfür eine längere Zeitspanne benötigen als nach einer Applikation zusammen mit dem Futter ( $1,04 \mu\text{g}/\text{ml}$  nach 67 Stunden respektive  $2,46 \mu\text{g}/\text{ml}$  nach 17 Stunden) (Cox et al., 2010). In der empfohlenen Dosierung stellt sich bei Hunden, die der Zielpopulation entsprechen (10 Jahre, 35kg Körpergewicht), nach 5 bis 7 Monaten ein Steady-State ein, der etwa doppelt so hoch liegt wie die maximale Plasmakonzentration nach einmaliger Applikation (Cox et al., 2011; EMA, 2008a). Um diesen Steady-State schnell zu erreichen, empfiehlt der Hersteller einen Abstand von zwei Wochen zwischen den ersten beiden Anwendungen und danach ein einmonatliches Intervall (EMA, 2014b). Die Plasmaproteinbindung von Mavacoxib liegt bei >98% (Cox et al., 2009; Cox et al., 2010; EMA, 2008a).

Aufgrund der metabolisch stabilen Fluorgruppe des Mavacoxib-Moleküls weist der Wirkstoff eine langsame Metabolisierungsrate und eine lange Halbwertszeit im Blutplasma auf (EMA, 2008a). Zudem weisen kontinuierliche Analysen des zeitlichen Verlaufs der Plasmakonzentration mehrere Peaks auf, die auf einen enterohepatischen Kreislauf des Wirkstoff hindeuten (Cox et al., 2010; Cox et al., 2011). Die Metaboliten des Wirkstoffs entstehen durch Hydroxylierung und Oxidation in der Leber und sind pharmakologisch inaktiv. Die Elimination erfolgt sowohl in unveränderter Form als auch in Form der glucuronidierten Metaboliten. Hierbei werden >81% der Dosis über die Galle ausgeschieden, wobei der Anteil des unveränderten Wirkstoffs bei etwa 60% liegt (Cox et al., 2009; Lees et al., 2015). Zusätzlich werden etwa 8% der Dosis in vorrangig metabolisierter Form (zu >90%) über den Urin ausgeschieden. Dies entspricht einer täglichen Ausscheidungsrate von 0,7-1,4% der verabreichten Dosis mit den Fäzes und von 0,2-0,4% der Dosis mit dem Urin (EMA, 2008a). Gesunde, junge (1 Jahr) Hunde mit

einem durchschnittlichen Körpergewicht von 10 kg weisen eine mittlere Plasmahalbwertszeit von 17 Tagen auf (Cox et al., 2010). Ältere (10 Jahre) Hunde mit einem mittleren Körpergewicht von 35 kg und osteoarthrotischen Veränderungen zeigen hingegen eine mittlere Plasmahalbwertszeit von 44 Tagen. Die Studie zeigt zudem, dass die Plasmahalbwertszeiten von Mavacoxib positiv mit dem Körpergewicht und dem Alter der Tiere korrelieren. Darüber hinaus wiesen etwa 5% der Studienpopulation (13 von 286 Hunden) eine verlängerte Plasmahalbwertszeit von 80 bis 140 Tagen auf, für die kein Einflussfaktor identifiziert werden konnte. Diskutiert wird ein Polymorphismus eines Transporters, der die biliäre Elimination des Wirkstoffes in dieser Subpopulation vermindert (Cox et al., 2011).

#### **2.4.4.2. Selektivität und Wirksamkeit**

Mavacoxib weist eine sehr hohe Selektivität für die COX-2 auf. Beim Hund liegt die mittels Vollblut-Assay bestimmte Ratio von  $IC_{50}$  COX-1: $IC_{50}$  COX-2 bei 21, die  $IC_{80}$  COX-1: $IC_{80}$  COX-2 Ratio bei 38 (Lees et al., 2009). Plasmakonzentrationen, die mit einer 50- bzw. 80-prozentigen Hemmung der COX-2-Aktivität einhergehen, liegen bei  $0,39 \mu\text{g/ml}$  bzw.  $1,28 \mu\text{g/ml}$ . Die COX-1-Aktivität wird hingegen erst bei einer Plasmakonzentration von  $2,46 \mu\text{g/ml}$  zu 20% gehemmt (Lees et al., 2009). Die bei einer Therapie über 135 Tage (5 Anwendungen) erreichten durchschnittlichen Plasmakonzentrationen von  $0,5$ - $1,1 \mu\text{g/ml}$  sind demnach mit einer Hemmung der COX-1 von etwa 20% und einer Hemmung der COX-2 von etwa 50% bis 80% verbunden (Cox et al., 2011; EMA, 2014b).

Experimentelle Untersuchungen und klinische Feldstudien zeigen eine gute analgetische und antiphlogistische Wirksamkeit von Mavacoxib (Cox et al., 2010; Cox et al., 2011; EMA, 2008a). Im Zusammenhang mit chronischen Entzündungszuständen wurde im Tiermodell eine signifikante Verbesserung der Symptome über 2 Wochen nach einer einmaligen Verabreichung von  $2 \text{ mg/kg}$  p.o. erzielt. Höhere Dosierungen konnten keine weitere Steigerung des analgetischen und entzündungshemmenden Effekts erreichen (EMA, 2008a). Klinische Feldstudien zeigen für die wiederholte Anwendung von Mavacoxib in der empfohlenen Dosierung ( $2 \text{ mg/kg}$  p.o. am 1. und 15. Behandlungstag und nachfolgend im einmonatlichen Intervall) eine gute Wirksamkeit gegen Schmerzen und Entzündungen im Zusammenhang mit der Osteoarthritis des Hundes, die der Wirksamkeit einer täglichen Anwendung nichtselektiver NSAIDs (Carprofen und Meloxicam) äquivalent ist (EMA, 2008a; Lees et al., 2009; Payne-Johnson, 2009; Payne-Johnson et

al., 2015; Six, 2012; Vilar, 2013; Walton et al., 2014).

#### **2.4.4.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Die Behandlung mit Mavacoxib ist vorwiegend mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden. Hierbei ist in häufigen Fällen (1-10 Fälle je 100 Behandlungen) mit Erbrechen und Durchfall, in gelegentlichen Fällen (1-10 Fälle je 1.000 Behandlungen) mit Inappetenz, hämorrhagischen Durchfall und Meläna sowie in seltenen Fällen (1-10 Fälle je 100.000 Behandlungen) mit gastrointestinalen Ulzerationen zu rechnen. Die Produktinformation beschreibt darüber hinaus das gelegentliche Auftreten von Apathie, Veränderungen der Nierenparameter und Nierenfunktionsstörungen. Es wird darauf hingewiesen, dass die Nebenwirkungen in seltenen Fällen einen fatalen Verlauf aufweisen können (EMA, 2014b).

Beim Einsatz von Mavacoxib ist aufgrund der langen Halbwertszeit von bis zu über 80 Tagen besondere Vorsicht geboten. Vor Beginn der Therapie sollten eine Überprüfung der biochemischen und hämatologischen Laborparameter sowie eine sorgfältige klinische Untersuchung stattfinden. Bestehen Hinweise auf eine Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion oder gastrointestinale Erkrankungen, ist eine Behandlung mit Mavacoxib kontraindiziert. Darüber hinaus wird empfohlen, einen Monat nach Einleitung der Therapie sowie vor der dritten Anwendung eine klinische Untersuchung vorzunehmen und regelmäßige Kontrollen der biochemischen und hämatologischen Parameter durchzuführen. Die zeitgleiche Anwendung von anderen NSAIDs und Glukokortikoiden sollte aufgrund des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen unterbleiben. Darüber hinaus sollte nach der letzten Applikation von Mavacoxib ein Abstand von mindestens einem Monat zu einer erneuten Behandlung mit einem NSAID oder mit einem Glukokortikoid eingehalten werden (Lees et al., 2015). Aufgrund der potenziellen Beeinflussung der Hämodynamik und des Hydrationsstatus sollten Anästhetika bei Mavacoxib-behandelten Tieren nur angewendet werden, wenn eine ausreichend hohe parenterale Flüssigkeitszufuhr zur Sicherstellung der renalen Perfusion erfolgt. Bei laktierenden oder trächtigen Tieren sowie bei Tieren unter einem Alter von 12 Monaten oder 5 kg Körpergewicht sollte Mavacoxib nicht angewendet werden, da nur ungenügende Kenntnisse zur Verträglichkeit vorliegen. Gegenanzeigen schließen zudem dehydrierte, hypovolämische und hypotonische Tiere sowie Tiere mit Blutgerinnungsstörungen oder Herzinsuffizienz ein. Gleiches gilt für Tiere mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder Sulfonami-

den (EMA, 2008a, 2014b).

Zum aktuellen Zeitpunkt ist nur eine sehr begrenzte Anzahl klinischer Studien zur Verträglichkeit von Mavacoxib beim beanspruchten Indikationsgebiet verfügbar. Es werden vorwiegend milde gastrointestinale Nebenwirkungen beschrieben, jedoch werden die aufgetretenen Nebenwirkungen teilweise unvollständig bzw. nicht detailliert wiedergegeben. Im Vergleich zu den nichtselektiven NSAIDs Carprofen und Meloxicam wurde kein signifikanter Unterschied des Nebenwirkungspotenzials festgestellt (Payne-Johnson et al., 2015; Six, 2012; Walton et al., 2014). Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht der vorliegenden klinischen Studien, die prospektive, randomisiert und kontrolliert durchgeführt wurden. In Übereinstimmung mit den klinischen Studien zeigen Toxizitätsstudien, dass die wiederholte orale Applikation von Mavacoxib bei Hunden erst ab einer Dosierung von 15 mg/kg zu einem Anstieg der Häufigkeit und Intensität gastrointestinaler (Erbrechen, Durchfall) und renaler Nebenwirkungen (Anstieg der Nierenparameter) führt und ab einer Dosierung von 25 mg/kg mit schwerwiegenden Nebenwirkungen in Form gastrointestinaler Ulzerationen gerechnet werden muss (EMA, 2008a; Krautmann, 2009).

Tier-art	Dosis	Zeitraum Anwendung	Nebenwirkungen		Studie
			Mavacoxib	Kontrolle	
Hund	2 mg/kg p.o. (1., 15. Tag, danach im Abstand von ~30 Tagen)	84 Tage	<i>Gesamt: 4/58 (7%)</i>  3/58 Therapie beendet 1/58 schwerwiegende Nebenwirkung (fataler Verlauf)	<i>Gesamt: 8/53 (15%)</i> <i>(Meloxicam)</i>  6/53 Therapie beendet 0/53 schwerwiegende Nebenwirkung	Walton et al., 2014
	2 mg/kg p.o. (1., 15. Tag, danach im Abstand von ~30 Tagen)	134 Tage	<i>Gesamt: 9/62 (15%)</i>  5/62 EB 2/62 DF 1/62 hämorrhagische Gastritis 1/62 Magenulzera, Septikämie	<i>Gesamt: 5/62 (8%)</i> <i>(Carprofen)</i>  2/62 EB 1/62 DF 0/62 hämorrhagische Gastritis 2/62 Magenulzera, fataler Verlauf	Payne- Johnson et al., 2015
	2 mg/kg p.o. (1., 15. Tag, danach im Abstand von ~30 Tagen)	ø161 Tage (maximal 194 Tage)	<i>Gesamt: 560/1303</i> <i>(43%)</i>  darunter*: 195/1303 GI- Störungen 188/1303 Systemische Störung 162/1303 Störungen der Haut und Hautan- hangsorgane ----- <i>davon:</i> 72/1303 ungenügende Wirksamkeit 391/1303 milde UAW 72/1303 schwer- wiegende UAW ----- durchschnittliche Dauer arzneimittelbe- dingter DF: 3 Tage	<i>Gesamt: 647/1295</i> <i>(50%) (Carprofen)</i>  darunter*: 338/1295 GI- Störungen 213/1295 Systemische Störung 118/1295 Störungen der Haut und Hautan- hangsorgane ----- <i>davon:</i> 78/1295 ungenügende Wirksamkeit 516/1295 milde UAW 81/1295 schwer- wiegende UAW ----- durchschnittliche Dauer arzneimittelbe- dingter DF: 2 Tage	Six et al., 2012

**Tabelle 22: Übersicht klinischer Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit von Mavacoxib bei Hunden.** \*: einzelne Hunde zeigten mehrere UAW. DF: Durchfall; EB: Erbrechen; GI: Gastrointestinal; p.o.: per os.

### III. MATERIAL UND METHODEN

#### 1. Studienpopulationen und Datenerhebung

Die Erhebung und Auswertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, die bei der Anwendung von Trocoxil<sup>®</sup>, Previcox<sup>®</sup> und Cimalgex<sup>®</sup> beim Hund sowie von Onsior<sup>®</sup> bei Hund und Katze auftreten, erfolgte anhand zwei verschiedener Studienpopulationen.

Die Studienpopulation „**Pharmakovigilanz**“ („**PhV**“) wurde anhand einer retrospektiven Auswertung von Spontanmeldungen zu den oben genannten Arzneimitteln untersucht. Die Abfrage der Informationen erfolgte mittels der Datenbank „EudraVigilance Veterinary“ (EVVet) mit Hilfe des Abfragetools „EudraVigilance Data Warehouse and Analysis System“ und wurden vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) zur Verfügung gestellt. Eingeschlossen wurden alle Fälle, die im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 01.07.2015 von einem der Mitgliedsstaaten der Europäischen Gemeinschaft eingeschendet und in der wissenschaftlichen Bewertung der Kausalität A (wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung) oder B (möglicher Zusammenhang mit der Arzneimittelanwendung) zugeordnet wurden. Neben den unerwünschten Arzneimittelwirkungen umfassen die Datensätze zusätzlich Angaben zum Patienten (Alter, Gewicht, Geschlecht, Rasse) und zur Arzneimitteltherapie (Dosis, Anwendungsdauer, Indikation, Co-Medikationen), wobei die Informationen aufgrund lückenhafter Spontanmeldungen häufig nicht für alle Tiere vollständig vorlagen. Die Aufbereitung und Verwaltung der Daten wurde mittels standardisierter Tabellen im Datenverarbeitungsprogramm Excel<sup>®</sup> (Microsoft Corporation<sup>®</sup>, Version 14.6.7) für jeden Wirkstoff und jede Tierart getrennt durchgeführt.

Die Studienpopulation „**Klinik**“ umfasst Katzen und Hunde, die im Zeitraum vom 01.07.2015 bis 30.04.2016 in der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität mit den oben genannten Arzneimitteln behandelt wurden. Die zutreffenden Patienten wurden mithilfe des Klinik- und Patientenverwaltungsprogramms „VETERA“ (GP. Software) identifiziert, die Patientenakten einzeln aufgearbeitet und alle relevanten Patienteninformationen tabellarisch erfasst. Klinische Symptome der Tiere zum Zeitpunkt des Klinikbe-

suchs und vor Therapiebeginn wurden vermerkt, um diese Tiere von der statistischen Auswertung der entsprechenden Symptome auszuschließen. Im Anschluss daran wurde den Patientenbesitzern ein Fragebogen (Anhang 1) zugesandt, um fehlende Daten bzw. weitere Informationen zum Signalement (Tierrasse, Alter, Gewicht, Reproduktionsstatus), zu bestehenden Grunderkrankungen, zu Co-Medikationen und zum Verlauf der Therapie mit Coxiben (Indikation, Dosierung, Therapiedauer) zu erheben. Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurde in einem gesonderten Formblatt (Anhang 1) detailliert abgefragt und die Patientenbesitzer um eine subjektive Einschätzung der Wirksamkeit gebeten, um das Auftreten der UAW „ungenügende Wirksamkeit“ abzuschätzen. Die tabellarisch erfassten Patientendaten wurden um die Informationen der zurückgesendeten Fragebögen ergänzt und eine Kausalitätsbewertung der beobachteten klinischen Symptome nach den in Kapitel 1.4.1 beschriebenen Kriterien durchgeführt. Die Erfassung und Verwaltung der Daten der Klinikpopulation erfolgte mithilfe des Datenverarbeitungsprogramms Excel® (Microsoft Corporation®, Version 14.6.7). Von der Auswertung ausgeschlossen wurden multimorbide Tiere, die aufgrund ihrer Grunderkrankungen keine Kausalitätsbewertung der Nebenwirkungen zuließen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, zu denen bis zum 31.08.2016 kein vollständig ausgefüllter Fragebogen einging.

## 2. Methode

Die Daten wurden mittels standardisierter Tabellen im Datenverarbeitungsprogramm Excel® zur statistischen Auswertung aufbereitet. Hierzu wurden alle Informationen zum Signalement der Tiere (Alter, Gewicht, Geschlecht, Rasse) und zur Arzneimittelanwendung (Dosis, Anwendungsdauer, Indikation, Co-Medikation) in eine einheitliche Form überführt und alle kategorialen Parameter verschlüsselt. Co-Medikationen einer Wirkstoffklasse wurden in Gruppen zusammengefasst (z. B. Antiinfektiva, NSAID). Die gemeldeten klinischen Symptome wurden in die VeDDRA-Terminologie eingeordnet und jeweils der hierarchischen Ebene des „**preferred term**“ (PT) und der jeweils übergeordneten Organklasse (**system organ class**, SOC) zugewiesen.

Die deskriptive Auswertung der Daten erfolgte für jeden Wirkstoff und jede Spezies gesondert. Die Anzahl der gegebenen Werte für die Parameter Alter, Gewicht, Geschlecht, Tierrasse, Dosis, Therapiedauer, Indikation, Co-Medikation

und der aufgetretenen Nebenwirkungen wurden mithilfe der Software Excel<sup>®</sup> ermittelt. Für metrische Daten wurden zusätzlich der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median und die Range berechnet. Darüber hinaus wurden alle Einzelfälle anhand der Parameter Indikation, Dosierung und Anwendungsdauer auf Off-Label-Use analysiert. Anwendungen, die in mindestens einem dieser Parameter von den mit der Zulassung genehmigten Gebrauchsbestimmungen für die jeweilige Spezies abweichen, wurden als Off-Label-Use gewertet. Die Grenze zur Einordnung als Off-Label-Use hinsichtlich des Parameters Dosierung wurde auf eine Abweichung um  $> \text{plus/minus } 10\%$  von der durch den Hersteller empfohlenen Dosierung festgesetzt. Die Ergebnisse wurden in Tabellenform für jedes Arzneimittel und jede Tierart getrennt ausgegeben. Ausführliche Angaben zu den Parametern Tierrasse, Indikation und Co-Medikation erfolgen im Ergebnisteil nur für Ausprägungen, die bei  $>5\%$  der jeweiligen Population auftraten. Die aufgetretenen Nebenwirkungen wurden auf PT- und SOC-Ebene bezüglich der betroffenen Patienten (Anzahl, prozentualer Anteil an der Studienpopulation) und dem Anteil an der Gesamtzahl der gemeldeten Ereignisse (PT-Ebene) analysiert. Die Grenze zur ausführlichen Ausführung im Ergebnisteil und zum Einschluss in die statistische Analyse wurde auf einen Anteil von  $10\%$  an der Studienpopulation bzw. an der Gesamtanzahl der Ereignisse festgelegt. Für die Studienpopulation „Klinik“ erfolgte darüber hinaus die Berechnung der relativen Häufigkeit der gemeldeten klinischen Symptome (PT-Ebene) in der jeweiligen Studienpopulation.

Zur Analyse statistischer Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer Nebenwirkung (abhängige Variable) und von Einflussfaktoren (unabhängige Variablen) wurde eine binäre logistische Regression mit Rückwärtselimination nach Wald durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS<sup>®</sup> Statistica (IBM<sup>®</sup>, Version 24.0.0). Als abhängige Variable wurden hierbei alle klinischen Symptome (PT-Ebene), die bei  $>10\%$  der jeweiligen Studienpopulation auftraten, in die logistische Regressionsanalyse einbezogen. Einflussvariablen stellten in jeder Studienpopulation das Alter, das Körpergewicht, die Tagesdosis, die Therapiedauer und die Angabe, ob es sich um eine Off-Label-Anwendung oder eine Anwendung gemäß der Zulassungsbestimmungen handelte, dar. In der PhV-Studienpopulation konnte die Zuordnung zu Off-Label-Anwendungen aufgrund lückenhafter Spontanmeldungen nicht für alle Tiere erfolgen. Um einen Parameter für die statistische Analyse zu erhalten, wurden fehlende Werte dieses



Parameters in allen Datensätzen durch den Mittelwert des Parameters der jeweiligen Studienpopulation ersetzt. Ungenügende Informationen lagen zudem zum Geschlecht der Tiere in allen PhV-Studienpopulationen vor. Da diese Angabe bei >50% der Tiere fehlte, wurde das Geschlecht als Einflussvariable in den Analysen der PhV-Populationen ausgeschlossen. Als Einflussvariablen wurden darüber hinaus Tierrassen und Co-Medikationen einbezogen, die bei >5% der jeweiligen Studienpopulation auftraten. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf einen  $p$ -Wert <0,05 (5%) festgesetzt. Für statistisch signifikante Zusammenhänge wurden zudem der ermittelte Regressionskoeffizient (Richtung des Zusammenhanges), die Odds Ratio (OR; Stärke des Zusammenhanges) und das 95-prozentige Konfidenzintervall (KI) der Odds Ratio angegeben.

## **IV. ERGEBNISSE**

Die Ergebnisse werden zunächst getrennt für die beiden Studienpopulationen „PhV“ und „Klinik“ sowie für die verschiedenen Wirkstoffe und Tierspezies dargestellt. Eine separate Auswertung der Ergebnisse wurde gewählt, da Coxibe eine heterogene Stoffgruppe darstellen und die verschiedenen Wirkstoffe potenziell mit unterschiedlichen stoffspezifischen Nebenwirkungen behaftet sein können. Im Anschluss daran erfolgt eine zusammenfassende Darstellung der Einflussfaktoren und Ereignisse, für die ein signifikanter Zusammenhang besteht.

### **1. Studienpopulation „Pharmakovigilanz“**

#### **1.1. Studienpopulation „PhV – Robenacoxib“**

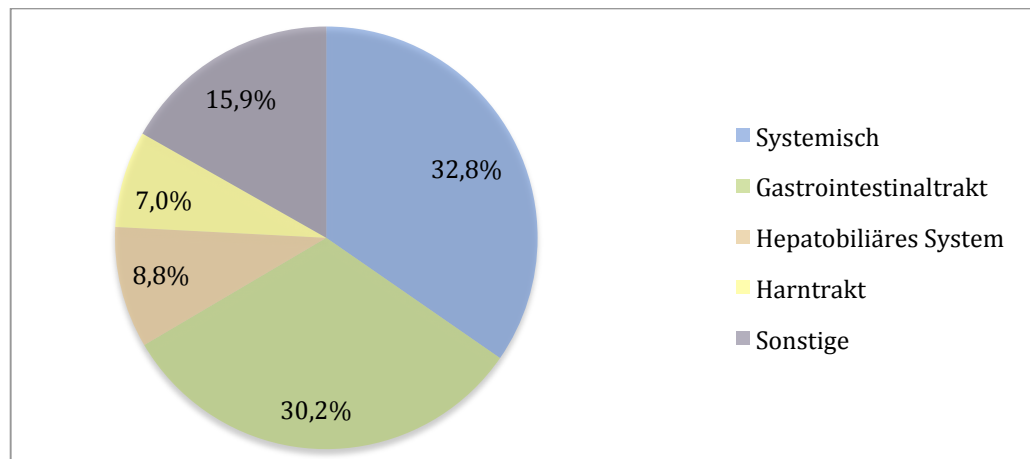
##### **1.1.1. Studienpopulation „PhV – Robenacoxib, Hund“**

Die Datenbank umfasst für den abgefragten Zeitraum von Januar 2005 bis Juli 2015 insgesamt 84 Spontanmeldungen zu Anwendungen des Wirkstoffs Robenacoxib beim Hund. Von diesen Anwendungen entfielen 74 Meldungen auf die perorale Anwendungen (Onsior® Tabletten verschiedener Wirkstoffstärken) und 10 Berichte auf die subkutane Injektion (Onsior® Injektionslösung 20 mg/ml). Aufgrund der geringen Anzahl von Meldungen wurden die verschiedenen Darreichungsformen gemeinsam ausgewertet. Die Parameter der Studienpopulation sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Parameter	Anzahl Werte (Anteil an der Gesamt-population)	Mittelwert	Standardab- weichung	Median	Range (Min - Max)
Hunde	84 (100%)				
UAW-Meldungen	84 (100%)				
<i>Kausalität A</i>	10 (12%)				
<i>Kausalität B</i>	74 (88%)				
----- <i>Fataler Verlauf</i>	15 (18%)				
----- <i>Off-Label-Use</i>	22 (26%)				
Alter ( <i>in Jahren</i> )	82 (98%)	8,8	3,8	9,5	0,1 - 16,0
Geschlecht	15 (18%)				
<i>m</i>	8 (10%)				
<i>w</i>	7 ( 8%)				
Gewicht	78 (93%)	25,8	13,6	28,2	1,0 - 64,0
Dosis ( <i>in mg/kg/Tag</i> )	77 (92%)	2,1	5,2	1,3	0,1 - 45,7
<i>Empfohlene Dosis</i>	68 (81%)	1,4	0,4	1,3	0,9 - 2,2
<i>&gt; empfohlener Dosis *<sup>1</sup></i>	5 ( 6%)	13,4	16,7	2,9	2,4 - 45,7
<i>&lt; empfohlener Dosis *<sup>1</sup></i>	5 ( 6%)	0,3	0,3	0,3	0,1 - 0,7
Therapiedauer ( <i>in Tagen</i> )	82 (98%)	29,8	63,6	6	1 - 500,0
Rasse	73 (87%)				
<i>Labrador Retriever</i>	18 (21%)				
<i>Mischling</i>	9 (11%)				
<i>Spaniel</i>	6 ( 7%)				
<i>Sonstige *<sup>2</sup></i>	40 (48%)				
Co-Medikation	unbekannt				
<i>mit Co-Medikation *<sup>3</sup></i>	23 (27%)				
----- <i>Antinfektiva</i>	7 ( 8%)				
<i>Sonstige *<sup>3</sup></i>	23 (27%)				
Indikation	55 (65%)				
<i>Osteoarthrose</i>	27 (32%)				
<i>Sonstige muskulo-         skelettale Schmerzen</i>	15 (18%)				
<i>Postoperative Schmerzen</i>	9 (11%)				
<i>Sonstige *<sup>4</sup></i>	4 ( 5%)				

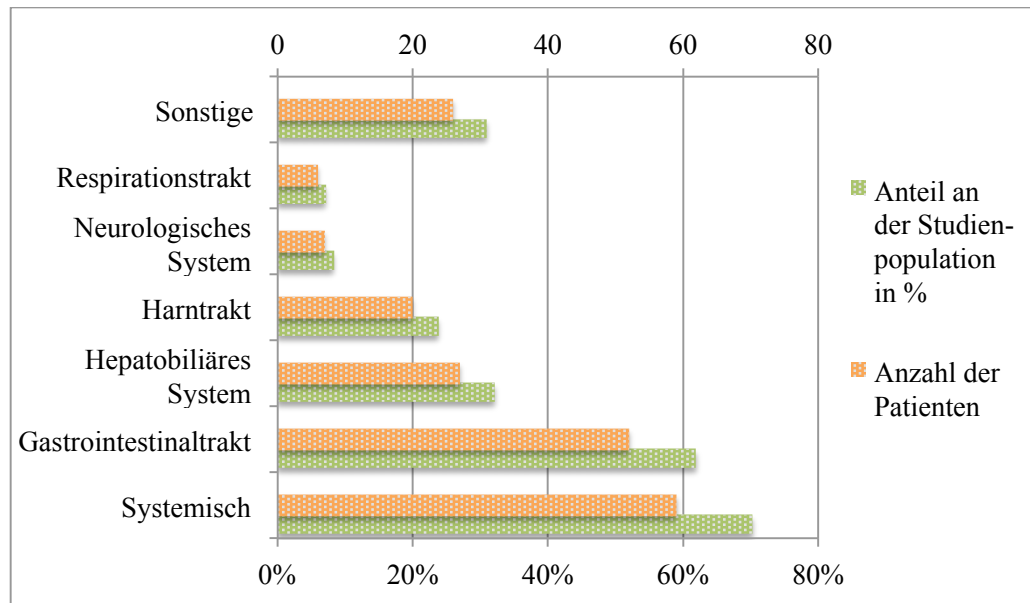
**Tabelle 23: Parameter der Studienpopulation "PhV – Robenacoxib, Hund".** \*<sup>1</sup> Von der Herstellerempfehlung um mindestens plus/minus 10% abweichende Dosierung. \*<sup>2</sup> Sonstige Rassen: Boxer, franz. Bulldogge, Rottweiler, Golden Retriever, Setter, Jack Russell Terrier, Berner Sennenhund, Schnauzer, Rhodesian Ridgeback, Welsh Terrier, Mops, Chihuahua, Griffon Nivernais, Coton de Tuléar, Norwegischer Elchhund, West Highland White Terrier, Weimaraner, Flat Coated Retriever, Collie, Neufundländer, Bichon Frisé, Dt. Dogge, Dachshund, Dt. Schäferhund, Pudel. \*<sup>3</sup> 6 Tiere erhielten mehrere Co-Medikationen. Sonstige Co-Medikationen: Thyroxin, Anästhetika, Sedativa, Opioide, Pimobendan, Chlorhexidin, Atipamezol, Theophyllin, Vakzine, Pentosanpoly-sulfat. \*<sup>4</sup> Sonstige Indikationen: akzidentelle Einnahme, palliative Therapie einer Tumorerkrankung.

Die 84 UAW-Meldungen umfassen insgesamt 328 klinische Symptome auf PT-Ebene bei 84 Hunden. Zu 75% der Studienpopulation (n=63) wurde mehr als ein Ereignis gemeldet. Die Zuordnung der gemeldeten klinischen Symptome zu den übergeordneten Organklassen ergab, dass ein Anteil von 33% der Gesamtereigniszahl auf systemische Störungen (SOC-Key 19; n=124), 30% auf gastrointestinale Störungen (SOC-Key 5; n=99) und 9% bzw. 7% auf hepatobiliäre Störungen (SOC-Key 9; n=29) bzw. Störungen des Harntraktes (SOC-Key 15; n=23) entfallen. Die Verteilung der Ereignisse ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.



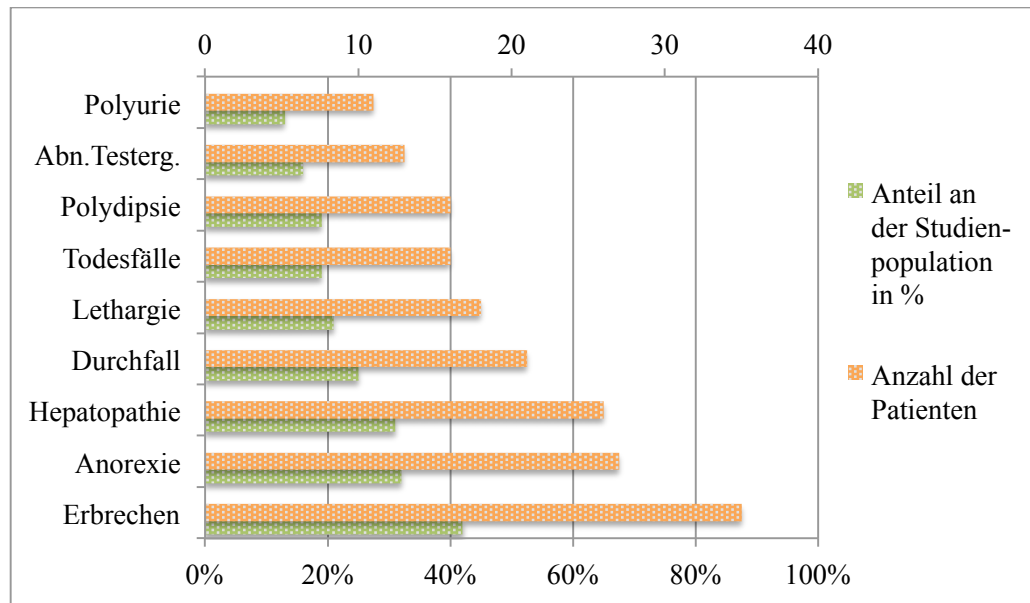
**Abbildung 23: Prozentuale Aufteilung der gemeldeten Ereignisse (PT-Ebene, n=328) der Studienpopulation "PhV – Robenacoxib, Hund" nach Organklassen (SOC).** Sonstige: Respirationstrakt (2,4%); neurologisches System (2,1%); Stoffwechsel (1,8%); Blut und Lymphsystem (1,8%); Haut und Hautanhangsorgane (1,5%); Kardiovaskuläres System, endokrines System und Verhalten (je 1,2%); Reaktionen an der Applikationsstelle, Störungen des Sehorgans, des Hör- und Gleichgewichtsorgans, des Immunsystems und des muskuloskelettalen Systems (je <1%).

Die Analyse der gemeldeten Ereignisse bezüglich der Anzahl betroffener Tiere (Gesamtpopulation n=84) ergab, dass 70% der Tiere (n=59) mindestens eine UAW der Organklasse systemische Störungen und 62% der Studienpopulation (n=52) mindestens eine UAW der Organklasse gastrointestinale Störungen zeigten. Darüber hinaus wiesen 32% der Studienpopulation (n=27) mindestens eine Störung des hepatobiliären Systems und 24% (n=20) mindestens ein Ereignis der SOC-Ebene Harntrakt auf. Weitere Organklassen und der Anteil der betroffenen Tiere sind in der nachfolgenden Abbildung aufgeschlüsselt.



**Abbildung 24: Aufschlüsselung der gemeldeten Ereignisse der Studienpopulation „PhV – Robenacoxib, Hund“ nach Organklassen und Anzahl der betroffenen Tiere sowie deren Anteil an der Population (n=84).** Sonstige Organklassen: Blut- und Lymphsystem (6% der Studienpopulation); Verhalten (4,8%); Haut und Hautanhangsorgane (3,6%); kardiovaskuläres System (3,6%); Störungen des Stoffwechsels, des muskuloskelettalen Systems, des endokrinen Systems und des Immunsystems (je 2,4%); Störungen des Sehorgans, des Hör- und Gleichgewichtsorgans sowie Reaktionen an der Applikationsstelle (je 1,2%).

Die häufigsten klinischen Symptome auf PT-Ebene, die im Zusammenhang mit der Anwendung des Wirkstoffs Robenacoxib bei Hunden gemeldet wurden, stellen Erbrechen (42% der Studienpopulation, n=35), Anorexie (32%, n=27), Hepatopathien (31%, n=26), Durchfall (25%, n=21) und Lethargie (21%, n=18) dar. Zusätzlich wurden für 19% der Tiere (n=16) das Auftreten von Todesfällen und Polydipsie, sowie für 16% der Population (n=13) von der Norm abweichende Testergebnisse berichtet. Das Ereignis Polyurie wurde für 13% der Tiere (n=11) gemeldet. Die Aufschlüsselung der Ereignisse ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.



**Abbildung 25: Aufschlüsselung der Ereignisse (PT-Ebene), die bei über 10% der Studienpopulation "PhV – Robenacoxib, Hund" (n=84) gemeldet wurden.** Abn. Testerg.: abnormale Testergebnisse.

Bei der logistischen Regressionsanalyse konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Tiere und dem Auftreten von Erbrechen ( $p=0,02$ ) sowie Polydipsie ( $p=0,03$ ) ermittelt werden. Hierbei zeigte sich ein geringeres Risiko für die Nebenwirkung Erbrechen, je jünger die Tiere waren (Regressionskoeffizient  $-0,15$ ; OR  $0,86$ ; KI  $0,76-0,98$ ). Dagegen lag ein erhöhtes Risiko für die Nebenwirkung Polydipsie vor, je älter die Tiere waren (Regressionskoeffizient  $0,2$ ; OR  $1,23$ ; KI  $1,02-1,48$ ). Eine signifikante Korrelation wurde zudem zwischen der Anwendungsdauer und dem Auftreten von Durchfall ( $p=0,03$ ) ermittelt. Kürzere Anwendungen waren dabei mit einem geringeren Risiko verbunden (Regressionskoeffizient  $-0,47$ ; OR  $0,95$ ; KI  $0,91-0,1$ ). Darüber hinaus zeigte die Regressionsanalyse, dass das Risiko eine Hepatopathie zu entwickeln, mit der Anwendungsdauer ansteigt ( $p=0,004$ ; Regressionskoeffizient  $0,02$ ; OR  $1,025$ ; KI  $1,01-1,04$ ). Eine positive Korrelation wurde schließlich für den Einflussfaktor „Rasse Spaniel“ auf das Auftreten einer Polyurie ermittelt ( $p=0,02$ ; Korrelationskoeffizient  $2,06$ ; OR  $7,88$ ; KI  $1,35-45,83$ ).

### 1.1.2. Studienpopulation „PhV – Robenacoxib, Katze“

Die UAW-Meldungen zu Anwendungen des Wirkstoffs Robenacoxib bei der Katze umfassten 9 Meldungen zu peroralen Anwendungen (Onsior® Tabletten verschiedener Wirkstoffstärken) und 3 Meldungen zur subkutanen Injektion (Onsior® Injektionslösung  $20 \text{ mg/ml}$ ). Aufgrund der geringen Anzahl der eingegangenen

Meldungen wurden beide Formulierungen des Wirkstoffs gemeinsam ausgewertet. Die Parameter der Studienpopulation sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Parameter	Anzahl Werte (Anteil an der Gesamt- population)	Mittel- wert	Standard- ab- weichung	Median	Range (Min - Max)
Katzen	12 (100%)				
Meldungen	12 (100%)				
<i>Kausalität A</i>	1 ( 8%)				
<i>Kausalität B</i>	11 (92%)				
----- <i>Fataler Verlauf</i> -----	11 (92%)				
<i>Off-Label-Use</i>	3 (25%)				
Alter ( <i>in Jahren</i> )	12 (100%)	7,1	5,4	6,5	0,5 - 20,0
Geschlecht	0 (0%)				
Gewicht	12 (100%)	5,0	1,5	5,4	2,6 - 7,9
Dosis ( <i>in mg/kg/Tag</i> )	11 (92%)	2,1	2,5	1,3	0,8 - 10,0
<i>Empfohlene Dosis</i>	9 (75%)	1,4	0,3	1,3	1,0 - 1,8
> <i>empfohlener Dosis</i> * <sup>1</sup>	1 ( 8%)	10,0	0,0	10,0	10 - 10
< <i>empfohlener Dosis</i> * <sup>1</sup>	1 ( 8%)	0,8	0,0	0,8	0,8 - 0,8
Therapiedauer ( <i>in Tagen</i> )	12 (100%)	2,3	2,2	1,0	1,0 - 7,0
Rasse	9 (75%)				
<i>Mix</i>	4 (33%)				
<i>Siam</i>	2 (17%)				
<i>Europäisch Kurzhaar</i>	2 (17%)				
<i>Maine Coon</i>	1 ( 8%)				
Co-Medikation	unbekannt				
<i>mit Co-Medikation</i> * <sup>2</sup>	7 (58%)				
----- <i>Antinfektiva</i>	4 (33%)				
<i>NSAID</i>	2 (17%)				
<i>Sonstige</i> * <sup>2</sup>	4 (33%)				
Indikation	8 (67%)				
<i>Postoperative Schmerzen</i>	3 (25%)				
<i>Sonstige</i> * <sup>3</sup>	5 (42%)				

**Tabelle 24: Parameter der Studienpopulation "PhV – Robenacoxib, Katze".** \*<sup>1</sup> Von der Herstellerempfehlung um mindestens plus/minus 10% abweichende Dosierung. \*<sup>2</sup> Zwei Tiere erhielten mehrere Co-Medikationen. Sonstige Co-Medikationen: Pimobendan, ACE-Hemmer, Metoclopramid, Anästhetika. \*<sup>3</sup> Sonstige Indikationen: akzidentelle Einnahme, Osteoarthritis, sonstige muskuloskelettale Schmerzen, Gingivitis, Abszess.

Die Spontanmeldungen zu 9 der 12 Katzen umfassten mehr als ein klinisches Symptom auf der PT-Ebene. Von der gesamten Studienpopulation zeigten 67% der Tiere (n=8) mindestens eine systemische Störung, 50% der Tiere (n=6) mindestens eine Störung des Gastrointestinaltraktes (SOC-Key 5) und 4 Tiere (33%) mindestens ein Ereignis der SOC-Klasse Harntrakt (SOC-Key 15). Die häufigsten Ereignisse auf PT-Ebene umfassten mit je 4 betroffenen Tieren (33%) Erbrechen, Niereninsuffizienz, Anorexie und Todesfälle. Die Regressionsanalyse ergab aufgrund der geringen Fallzahl keine statistisch relevanten Zusammenhänge.

## **1.2. Studienpopulation „PhV – Cimicoxib“**

Die Datenbank enthielt 79 Meldungen zu Anwendungen des Wirkstoffes Cimicoxib bei Hunden, wobei verschiedene Wirkstoffstärken der Cimalgex<sup>®</sup> Tabletten verwendet wurden. Ein sehr hoher Anteil der Meldungen (>60%) war auf Off-Label-Anwendungen, insbesondere auf Dosierungen oberhalb der Dosierungsempfehlung des Herstellers, zurückzuführen. Die genauen Parameter der Studienpopulation sind in Tabelle 25 (S. 136) dargestellt.

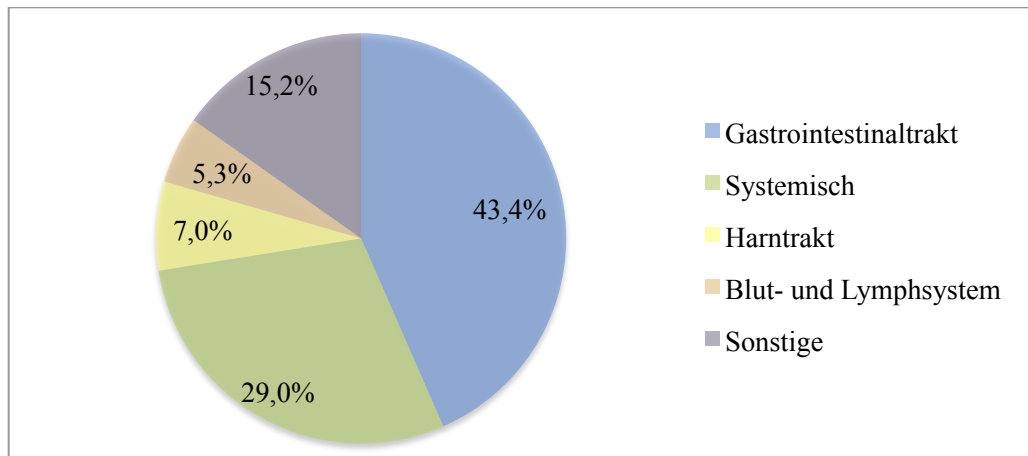
Die Meldungen umfassten insgesamt 341 klinische Symptome (PT-Ebene), wobei 94% der Meldungen (n=74) mehr als ein klinisches Symptom umfassten. Die Zuordnung der Ereignisse zu den übergeordneten Organklassen zeigte, dass der größte Anteil an den Gesamtereignissen auf Störungen des Gastrointestinaltraktes (SCO-Key 5; 43%, n=148) entfällt. Die weitere Aufteilung der Anteile der Organklassen an der Gesamtzahl der Ereignisse ist Abbildung 26 (S.137) zu entnehmen.

Die Analyse der gemeldeten Ereignisse bezüglich der Anzahl der betroffenen Tiere ergab, dass für 86% der Tiere (n=68) mindestens eine Störung des Gastrointestinaltraktes gemeldet wurde. Mindestens eine UAW der SOC-Gruppe systemische Störungen (SOC-Key 19) zeigten 56 Tiere (71%). Weitere Organklassen, zu denen Ereignisse gemeldet wurden, sind zusammen mit den Symptomen in Abbildung 27 (S.137) dargestellt.

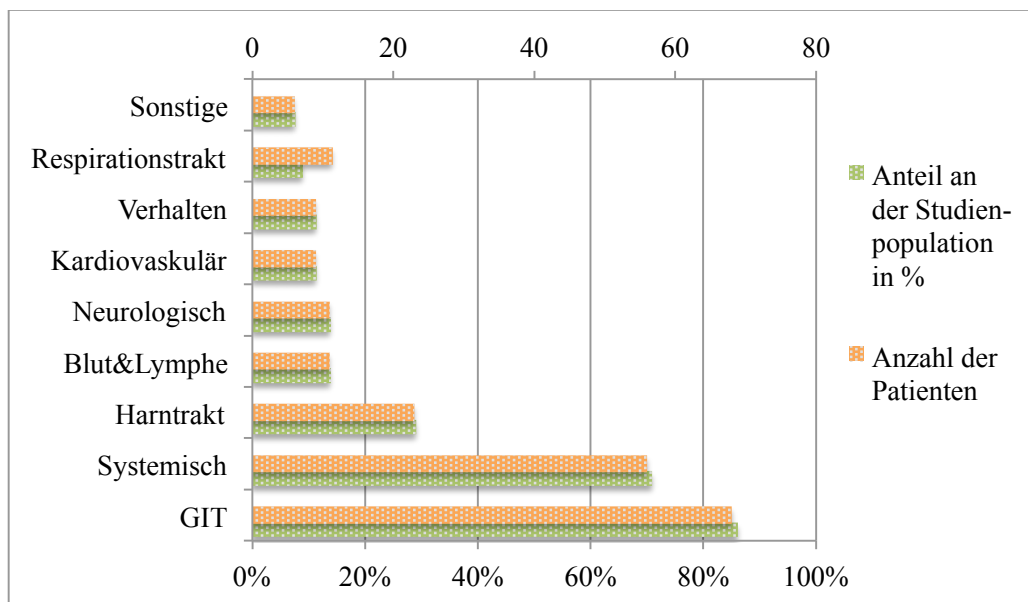


Parameter	Anzahl Werte (Anteil an der Gesamt-population)	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Range (Min - Max)
Hunde	79 (100%)				
Meldungen	79 (100%)				
<i>Kausalität A</i>	27 (34%)				
<i>Kausalität B</i>	52 (66%)				
----- <i>Fataler Verlauf</i>	39 (49%)				
----- <i>Off-Label-Use</i>	51 (65%)				
Alter ( <i>in Jahren</i> )	70 (89%)	7,9	4,1	8,0	0,8 - 17,0
Geschlecht	27 (34%)				
<i>m</i>	11 (14%)				
<i>w</i>	16 (20%)				
Gewicht	69 (87%)	33,7	18,5	31,0	3,0 - 90,0
Dosis ( <i>in mg/kg/Tag</i> )	66 (84%)	2,5	1,5	2,3	0,9 - 12,9
<i>Empfohlene Dosis</i>	15 (19%)	2,0	0,1	2,1	1,8 - 2,2
<i>&gt; empfohlener Dosis</i> * <sup>1</sup>	38 (48%)	4,0	1,7	2,7	2,2 - 12,9
<i>&lt; empfohlener Dosis</i> * <sup>1</sup>	13 (16%)	1,5	0,3	1,6	0,9 - 1,8
Therapiedauer ( <i>in Tagen</i> )	68 (86%)	19,3	46,9	5,0	1 - 290,0
Rassen	68 (86%)				
<i>Labrador Retriever</i>	18 (23%)				
<i>Mischling</i>	10 (13%)				
<i>Golden Retriever</i>	5 ( 6%)				
<i>Schnauzer</i>	4 ( 5%)				
<i>Sonstige</i> * <sup>2</sup>	31 (39%)				
Co-Medikation	unbekannt				
<i>mit Co-Medikation</i> * <sup>3</sup>	23 (29%)				
----- <i>Antinfektiva</i>	7 ( 9%)				
<i>NSAID</i>	4 ( 5%)				
<i>Sonstige</i> * <sup>3</sup>	22 (28%)				
Indikation	52 (66%)				
<i>Osteoarthritis</i>	11 (14%)				
<i>Sonstige muskulo-skelettale Schmerzen</i>	24 (30%)				
<i>Postoperative Schmerzen</i>	15 (19%)				
<i>Sonstige</i> * <sup>4</sup>	2 ( 3%)				

**Tabelle 25: Parameter der Studienpopulation "PhV - Cimicoxib".** \*<sup>1</sup> Von der Herstellerempfehlung um mindestens plus/minus 10% abweichende Dosierung. \*<sup>2</sup> Sonstige Rassen: Berner Sennenhund, Shar Pei, Rottweiler, Mastiff, Spaniel, Dt. Schäferhund, Basset, Yorkshire Terrier, Bordeauxdogge, Pudel, Bichon Frisé, Alaskan Malamute, Setter, Collie, Husky, Dt. Dogge, Boxer, Neufundländer, Leonberger, Shih Tzu, Franz. Bulldogge, Dalmatiner. \*<sup>3</sup> 7 Tiere erhielten mehrere Co-Medikationen. Sonstige Co-Medikationen: Pimobendan, ACE-Hemmer, Digoxin, Diuretika, Antihistaminika, Atipamezol, Barbiturate, Kaliumbromid, Imepitoin, Clomipramin, Insulin, Anästhetika, Oclacitinib, Propentofyllin, Sympathomimetika, Vakzine. \*<sup>4</sup> Sonstige Indikationen: Laryngitis, Otitis.



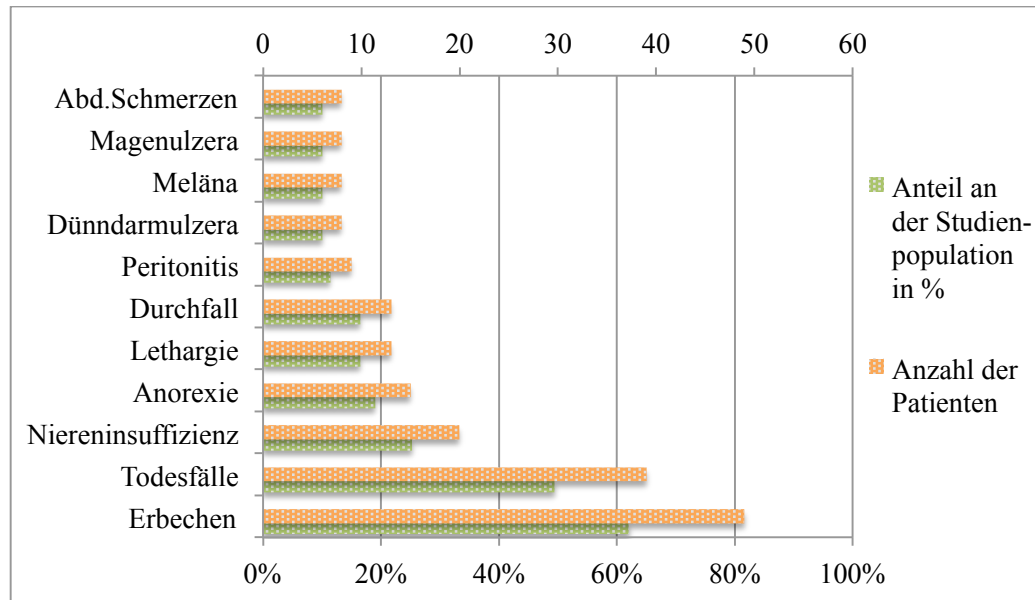
**Abbildung 26: Prozentuale Aufteilung der gemeldeten Ereignisse (PT-Ebene; n=351) der Studienpopulation „PhV – Cimicoxib“ nach Organklassen (SOC).** Sonstige: Verhaltensstörungen (3,5%); Störungen des kardiovaskulären, neurologischen und respiratorischen Systems (je 3,2%); Störungen des Sehorgans und des hepatobiliären Systems (je 0,6%); Störungen des muskuloskelettalen Systems, des Metabolismus und der Haut und -anhangsorganen (je 0,3%).



**Abbildung 27: Aufschlüsselung der gemeldeten Ereignisse der Studienpopulation „PhV – Cimicoxib“ nach Organklassen und Anzahl der betroffenen Tiere sowie deren Anteil an der Population (n=79).** Sonstige: Störungen des Sehorgans, des Stoffwechsels, des muskuloskelettalen Systems, der Haut und Hautanhangsorgane (je 1,3%) sowie des hepatobiliären Systems (2,5%). GIT: Gastrointestinaltrakt; Blut&Lympe: Blut- und Lymphsystem.

Die häufigsten Ereignisse auf PT-Ebene, die nach der Anwendung von Cimicoxib gemeldet wurden, umfassen gastrointestinale Symptome. 49 Tiere der Studienpopulation (62%) zeigten Erbrechen, 13 Tiere (17%) Durchfall, 9 Tiere (11%) Peritonitis und bei je 8 Tieren (10%) wurde das Auftreten von Dünndarmulzera, Meläna, Magenulzera und abdominale Schmerzen mitgeteilt. 39 der Meldungen (49%) enthielten Berichte zu Todesfällen, wobei sich 17 dieser Meldungen auf eine Off-Label-Anwendung bezogen. Darüber hinaus wurde für 20 Tiere (25%)

das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung berichtet. 15 Tiere (19%) zeigten eine Anorexie und 13 Tiere (n=17%) Lethargie. Die nachfolgende Grafik führt die Anzahl der Tiere und deren prozentualen Anteil an der Studienpopulation auf, die von Ereignissen betroffen waren, die zu über 10% der Studienpopulation gemeldet wurden.



**Abbildung 28: Aufschlüsselung der Ereignisse (PT-Ebene), die bei über 10% der Studienpopulation „PhV – Cimicoxib“ (n=79) gemeldet wurden.** Abd.Schmerzen: Abdominale Schmerzen.

Die Auswertung der Daten mittels logistischer Regressionsanalyse ergab eine signifikante Korrelation der Einflussvariable Alter auf das Auftreten von Todesfällen ( $p=0,023$ ). Das Risiko eines fatalen Verlaufs war hierbei umso geringer, je jünger die Tiere waren (Regressionskoeffizient  $-0,173$ ; OR 0,841; KI 0,725-0,976). Für das Auftreten von Erbrechen konnte zudem eine negative Korrelation zur Variable Alter der Tiere erkannt werden. Sie erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p=0,06$ ; Regressionskoeffizient  $-0,14$ ; OR 0,87; KI 0,75-1,01).

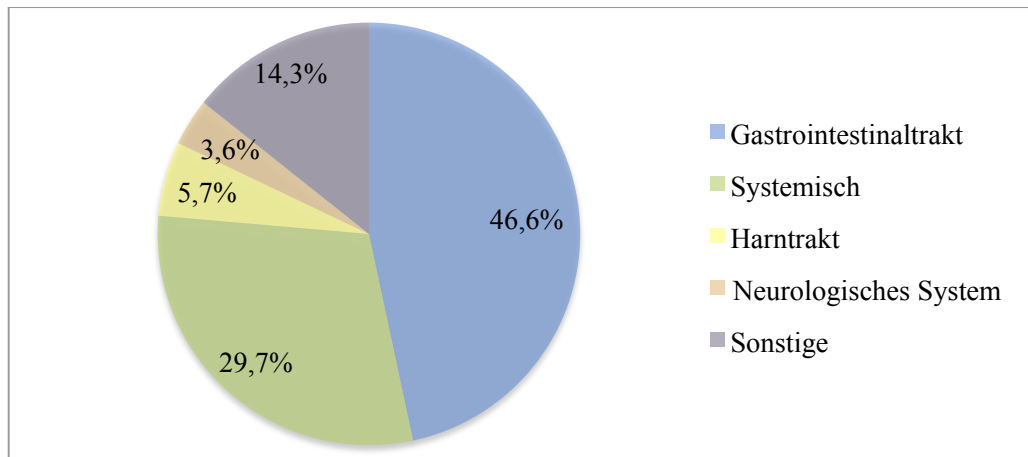
### 1.3. Studienpopulation „PhV – Firocoxib“

Zum Wirkstoff Firocoxib enthielt die Datenbank insgesamt 235 Meldungen zu 235 Tieren, die mit Previcox<sup>®</sup> Tabletten in unterschiedlicher Wirkstoffstärke behandelt wurden. Zu einem Anteil von über 60% entfallen die Meldungen auf Off-Label-Anwendungen, die insbesondere auf Dosierungen oberhalb der vom Hersteller empfohlenen täglichen Dosis zurückzuführen sind. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht der Parameter dieser Studienpopulation.

Parameter	Anzahl Werte (Anteil an der Gesamt-population)	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Range (Min – Max)
Hunde	235 (100%)				
Meldungen	235 (100%)				
<i>Kausalität A</i>	31 (13%)				
<i>Kausalität B</i>	204 (87%)				
-----					
<i>Fataler Verlauf</i>	99 (42%)				
-----					
<i>Off-Label-Use</i>	150 (64%)				
Alter ( <i>in Jahren</i> )	219 (93%)	7,6	4,1	8,0	0,3 - 17,0
Geschlecht	35 (15%)				
<i>m</i>	15 ( 6%)				
<i>w</i>	20 ( 9%)				
Gewicht	213 (91%)	31,1	16,6	30,0	3 - 105,0
Dosis ( <i>in mg/kg/Tag</i> )	183 (78%)	7,8	7,8	6,5	2,1 - 94,6
<i>Empfohlene Dosis</i>	34 (15%)	5,0	0,2	5,0	4,5 - 5,5
<i>&gt; empfohlener Dosis *<sup>1</sup></i>	137 (58%)	8,9	8,7	6,9	5,6 - 94,6
<i>&lt; empfohlener Dosis *<sup>1</sup></i>	12 ( 5%)	4,0	0,6	4,1	2,1 - 4,4
Therapielänge ( <i>in Tagen</i> )	224 (95%)	20,4	73,8	5,0	1 - 738,0
Rasse	201 (86%)				
<i>Labrador Retriever</i>	30 (13%)				
<i>Rottweiler</i>	28 (12%)				
<i>Mischling</i>	20 ( 9%)				
<i>Sonstige *<sup>2</sup></i>	123 (52%)				
Co-Medikation	unbekannt				
<i>mit Co-Medikation *<sup>3</sup></i>	36 (15%)				
Indikation	124 (53%)				
<i>Osteoarthritis</i>	54 (23%)				
<i>Sonstige muskulo-skelettale Schmerzen</i>	49 (21%)				
<i>Postoperative Schmerzen</i>	13 ( 6%)				
<i>Sonstige *<sup>4</sup></i>	8 ( 3%)				

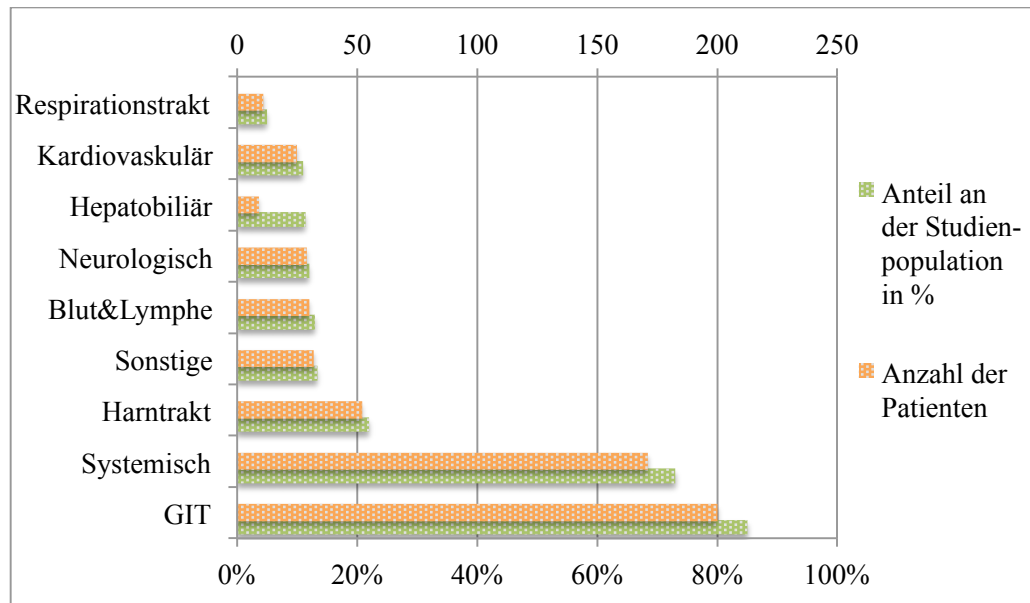
**Tabelle 26: Parameter der Studienpopulation "PhV - Firocoxib".** \*<sup>1</sup> Von der Herstellerempfehlung um mindestens plus/minus 10% abweichende Dosierung. \*<sup>2</sup> Sonstige Rassen: Golden Retriever, Collie, Siberian Husky, West Highland White Terrier, Boxer, diverse Spaniel-Rassen, Jack Russell Terrier, Berner Sennenhund, Mastiff, Schnauzer, Yorkshire Terrier, Dt. Dogge, Dobermann, Shih Tzu, Setter, Weimaraner, English Pointer, Chow Chow, Cane Corso, Beauceron, Basset, Bouvier des Flandres, Leonberger, Pyrenäenberghund, Spitz, Irischer Wolfshund, Neufundländer, Flat Coated Retriever, Chihuahua, Dachshund, Airedale Terrier, Bullmastiff, Shar Pei, Hovawart, Australian Cattle Dog, Schwedischer Vallhund, Bull Terrier, Beagle, Samoyed, Dt. Schäferhund, Dalmatiner, Akita, Fox Terrier, Malteser. \*<sup>3</sup> 9 Tiere erhielten mehrere Co-Medikationen. Co-Medikationen: Antiinfektiva, NSAID, Glukokortikoide, Metamizol, Opioid, Pimobendan, Propentofyllin, Sympathomimetika, Vakzine, Anästhetika, Sedativa, Aglepriston, Steroide, Dirlotapid, Imepitoin, Trilostan. \*<sup>4</sup> Sonstige Indikationen: akzidentelle Einnahme, Prostatitis, Husten.

Die Analyse der 235 Meldungen ergab, dass diese insgesamt 1115 Ereignisse auf PT-Ebene enthielten. Bei 93% der Tiere (n=219) wurde das Auftreten von mehr als einem Symptom berichtet. Den größten Anteil an der Anzahl der Gesamtereignisse tragen gastrointestinale Störungen (SOC-Key 5) mit 520 Ereignissen (47%). Die weitere Aufschlüsselung der Verteilung kann der nachfolgenden Abbildung entnommen werden.



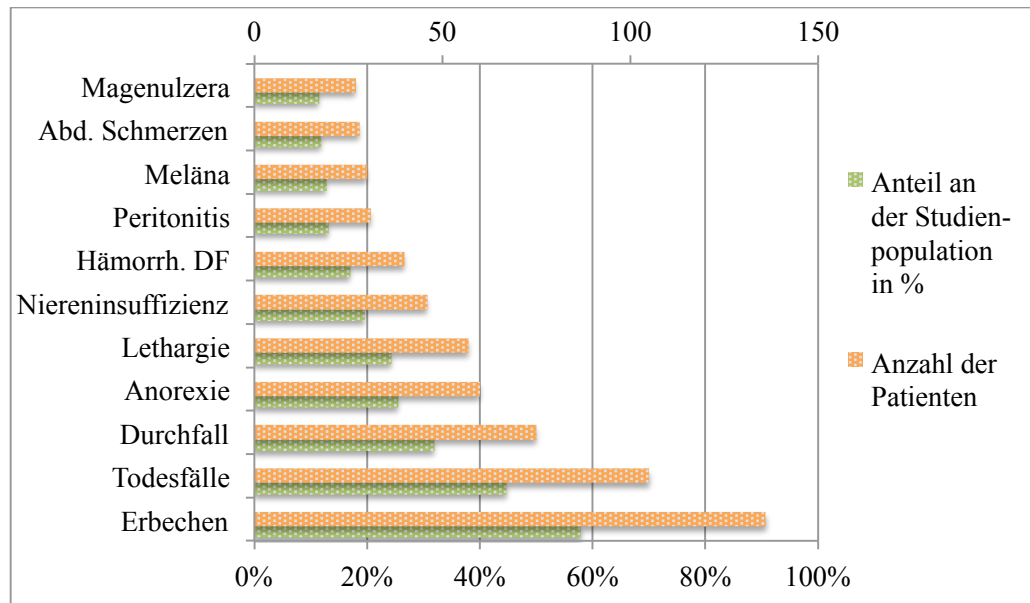
**Abbildung 29: Prozentuale Aufteilung der gemeldeten Ereignisse (PT-Ebene, n=1115) der Studienpopulation „PhV – Firocoxib“ nach Organklassen (SOC).** Sonstige: Störungen des Blut- und Lymphsystems (3,9%), des kardiovaskulären Systems (2,8%), des hepatobiliären Systems (2,6%), des Respirationstraktes (1,3%), der Haut und Hautanhangsorgane (1,2%) sowie des Verhaltens, des Auges, des Immunsystems, des Stoffwechsels, des muskuloskelettalen Systems und des Ohres und Gehörganges (je <1%).

Die Zuordnung der Ereignisse zu den Organklassen ergab, dass bei 85% der Studienpopulation (n=200) mindestens eine UAW des Gastrointestinaltraktes aufgetreten ist. Mindestens eine Störung der Organklasse systemische Störung (SOC-Key 19) lag bei 73% der Hunde (n=171) vor. Etwa 20% der Tiere (n=52) zeigten mindestens eine Nebenwirkung des Harntrakts (SOC-Key 15). Weitere Organklassen, zu denen Ereignisse gemeldet wurden, können zusammen mit der Anzahl der betroffenen Tiere bzw. deren Anteil an der Studienpopulation der nachfolgenden Abbildung entnommen werden.



**Abbildung 30: Aufschlüsselung der gemeldeten Ereignisse der Studienpopulation „PhV - Firocoxib“ nach Organklassen und Anzahl der betroffenen Tiere sowie deren Anteil an der Population (n=235).** Sonstige Organklassen: Verhaltensstörungen, Störungen des Metabolismus sowie der Haut (je 3%); Störungen des Immunsystems (2%); Störungen des muskuloskelettalen Systems und des Auges (je 1%); Störungen des Ohres und Gehörganges (0,4%). GIT: Gastrointestinaltrakt; Blut&Lymph: Blut- und Lymphsystem.

Die UAW-Meldungen zu Firocoxib umfassen somit vorrangig klinische Symptome (PT-Ebene), die den Gastrointestinaltrakt betreffen. Hierbei zeigten 136 Tiere der Studienpopulation (58%) Erbrechen, 75 Tiere (32%) Durchfall und 40 Tiere (17%) hämorrhagischen Durchfall. Zudem wurden die Nebenwirkungen Peritonitis und Meläna bei 13% der Studienpopulation (n=31 bzw. n=30) sowie abdominale Schmerzen und Magenulzera bei 12% der Studienpopulation (n=28 bzw. 27) berichtet. Für 105 Tiere (45%) wurde ein fataler Verlauf gemeldet, wobei mindestens 56 dieser Fälle auf eine Off-Label-Anwendung entfallen. Darüber hinaus wurde zu 60 Tieren die UAW Anorexie (26%), zu 57 Tieren (24%) Lethargie und zu 46 Tieren (20%) eine Niereninsuffizienz gemeldet. Die nachfolgende Grafik zeigt die Aufschlüsselung der PT-Ereignisse, die bei über 10% der Studienpopulation „PhV - Firocoxib“ auftraten.



**Abbildung 31: Aufschlüsselung der Ereignisse (PT-Ebene), die bei über 10% der Studienpopulation „PhV- Firocoxib“ (n=235) gemeldet wurden.** Abd.Schmerzen: Abdominale Schmerzen; Hämorrh.DF: Hämorrhagischer Durchfall.

Die logistische Regressionsanalyse der Daten ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Magenulzera und dem Alter ( $p=0,038$ ). Hierbei reduzierte sich das Risiko dieser Nebenwirkung, je jünger die Tiere waren (Regressionskoeffizient  $-0,128$ ; OR  $0,88$ ; KI  $0,78-0,99$ ). Eine weitere Korrelation wurde für das Auftreten von Todesfällen und der Wirkstoffdosierung ermittelt. Dabei erhöhte sich das Risiko mit abnehmender Dosierung ( $p=0,023$ ; Regressionskoeffizient  $-0,15$ ; OR  $3,17$ ; KI  $0,98-10,21$ ). Die Auswertung ließ zudem einen Zusammenhang zwischen dem Risiko einer Nierenfunktionsstörung und dem Alter der Tiere erkennen. Mit einer statistischen Signifikanz von  $p=0,051$  erhöhte sich das Risiko mit zunehmendem Alter (Regressionskoeffizient  $0,098$ ; OR  $1,10$ ; KI  $1,00-1,22$ ).

#### 1.4. Studienpopulation „PhV –Mavacoxib“

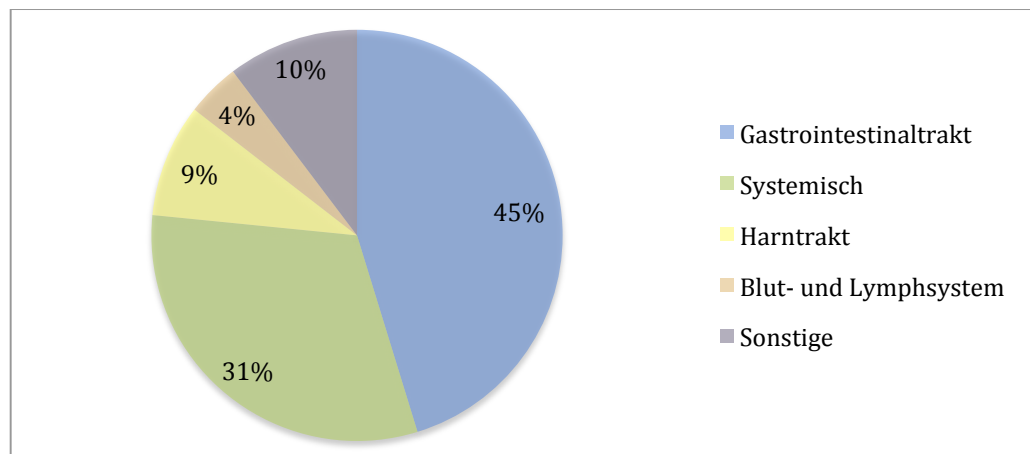
Die Datenbank enthielt 199 Meldungen zur Anwendung des Wirkstoffs Mavacoxib beim Hund. Diese wurden mit Trocoxil® Tabletten verschiedener Wirkstoffstärken behandelt. Etwa 50% der Meldungen entfallen hier auf Off-Label-Anwendungen, die insbesondere auf Dosierungen oberhalb der vom Hersteller empfohlenen täglichen Dosis zurückzuführen sind. Die einzelnen Parameter der Studienpopulation sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Parameter	Anzahl Werte (Anteil an der Gesamt-population)	Mittelwert	Standardab- weichung	Median	Range (Min - Max)
Hunde	199 (100%)				
Meldungen	199 (100%)				
<i>Kausalität A</i>	27 (14%)				
<i>Kausalität B</i>	172 (86%)				
----- <i>Fataler Verlauf</i> -----	100 (50%)				
<i>Off-Label-Use</i>	93 (47%)				
Alter ( <i>in Jahren</i> )	190 (95%)	10,1	3,3	11,0	0,5 - 17,0
Geschlecht	30 (15%)				
<i>m</i>	19 (9%)				
<i>w</i>	11 (6%)				
Gewicht	176 (88%)	31,2	13,0	32,0	5,0 - 76,0
Dosis ( <i>in mg/kg/Tag</i> )	173 (87%)	2,3	0,6	2,2	0,8 - 7,3
<i>Empfohlene Dosis</i>	80 (40%)	2,1	0,1	2,1	1,8 - 2,2
<i>&gt; empfohlener Dosis</i> * <sup>1</sup>	88 (44%)	2,6	0,7	2,4	2,3 - 7,3
<i>&lt; empfohlener Dosis</i> * <sup>1</sup>	5 (3%)	1,3	0,3	1,5	0,8 - 1,7
Anwendungen * <sup>2</sup>	185 (93%)	3,1	3,4	2,0	1,0 - 24,0
Rasse	169 (85%)				
<i>Labrador Retriever</i>	38 (19%)				
<i>Golden Retriever</i>	16 (8%)				
<i>Mischling</i>	19 (10%)				
<i>Deutscher Schäferhund</i>	11 (6%)				
<i>Sonstige</i> * <sup>3</sup>	85 (43%)				
Co-Medikation	unbekannt				
<i>mit Co-Medikation</i> * <sup>4</sup>	31 (16%)				
Indikation	91 (46%)				
<i>Osteoarthritis</i>	69 (35%)				
<i>Sonstige muskulo-         skelettale Schmerzen</i>	19 (10%)				
<i>Sonstige</i> * <sup>5</sup>	3 (2%)				

**Tabelle 27: Parameter der Studienpopulation "PhV - Mavacoxib".** \*<sup>1</sup> Von der Herstellerempfehlung um mindestens plus/minus 10% abweichende Dosierung. \*<sup>2</sup> 1 Anwendung  $\approx$  30 Tagen. \*<sup>3</sup> Sonstige Rassen: Spaniel, Collie, Boxer, Rottweiler, Setter, Dalmatiner, Dobermann, Greyhound, Schnauzer, Mastiff, Belgischer Schäferhund, Chow Chow, Fox Terrier, Rhodesian Ridgeback, Staffordshire Bull Terrier, Yorkshire Terrier, Bull Terrier, Alaskan Malamute, American Staffordshire Terrier, Australian Cattle Dog, Berner Sennenhund, Bichon Frisé, Border Terrier, Bullmastiff, Cairn Terrier, Dachshund, Dogo Argentino, Holländischer Schäferhund, English Pointer, Bouvier des Flandres, Flat Coated Retriever, Irischer Wolfshund, Jack Russell Terrier, Leonberger, Neufundländer, Mops, Siberian Husky, Weimaraner, West Highland White Terrier. \*<sup>4</sup> 8 Tiere erhielten mehrere Co-Medikationen. Co-Medikationen: Antiinfektiva, Glukokortikoide, NSAID, Metamizol, ACE-Hemmer, Pentosanpolysulfat, Steroide, Chondroitinsulfat, Diuretika, Imepitoin, Anthelminthika, Thyroxin, Opioid, Pantoprazol, Pimobendan, Sedativa, Sympathomimetika, Vakzine. \*<sup>5</sup> Sonstige Indikation: akzidentelle Einnahme.

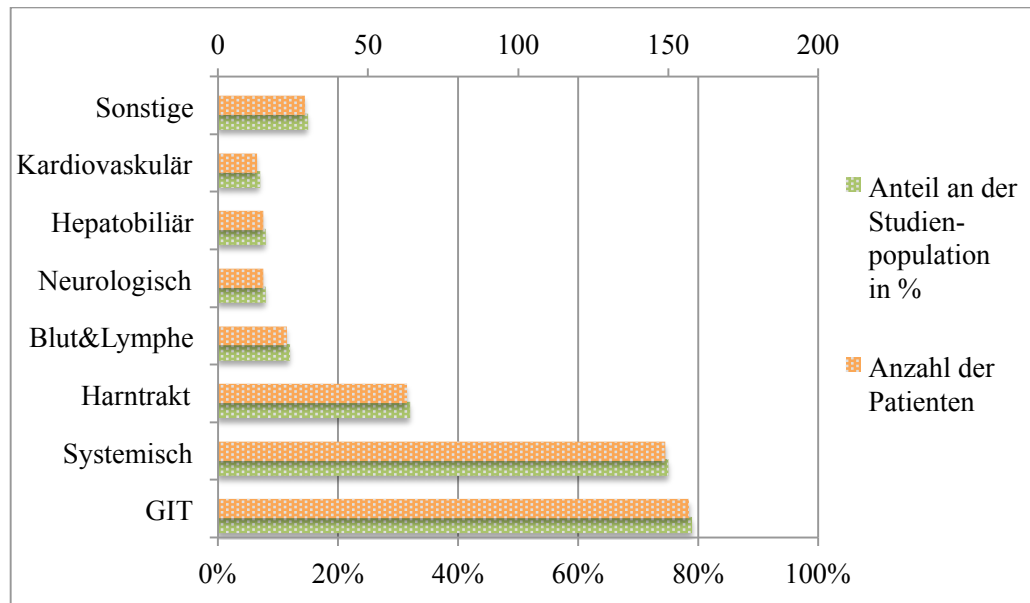


Die 199 Meldungen zu Trocoxil® umfassen insgesamt 865 klinische Symptome (PT-Ebene), wobei für 193 Tiere mehr als ein Symptom gemeldet wurde. Den überwiegenden Anteil dieser Ereignisse (45%, n=391) stellen wiederum gastrointestinale Störungen (SOC-Key 5) dar. 31% der gemeldeten Symptome entfielen auf die Organklasse systemische Störung (SOC-Key 19; n=271) und 9% auf die Organklasse Harntrakt (SOC-Key: 15 n= 77). Die Anteile der Ereignisse anderer Organklassen erreichten  $\leq 4\%$ . Die Verteilung der gemeldeten Symptome innerhalb der übergeordneten SOC-Gruppen ist der nachfolgenden Abbildung zu entnehmen.



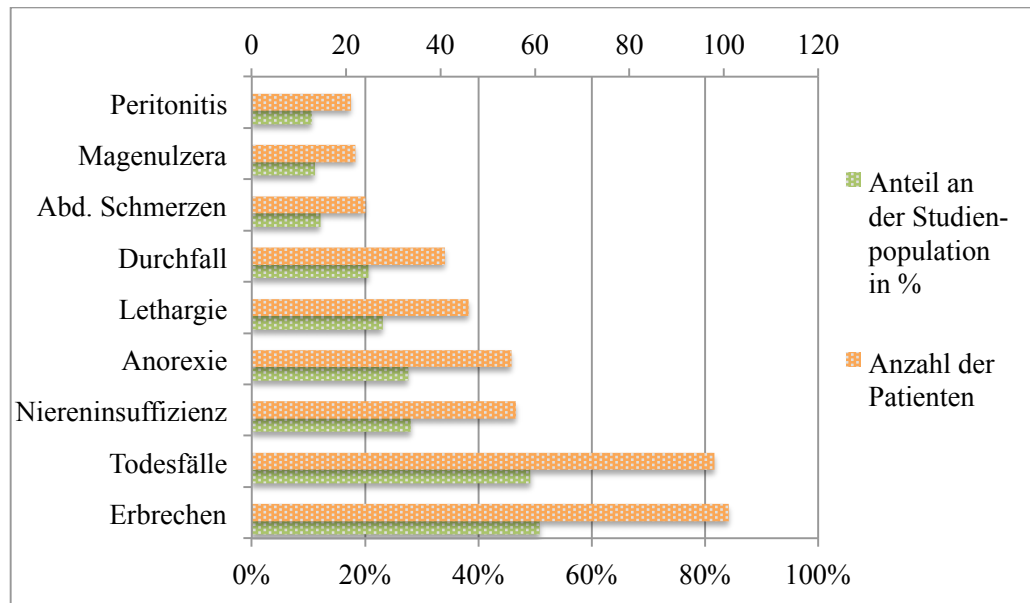
**Abbildung 32: Prozentuale Aufteilung der gemeldeten Ereignisse (PT-Ebene; n=865) der Studienpopulation „PhV - Mavacoxib“ nach Organklassen (SOC).** Sonstige Organklassen: Störungen des hepatobiliären Systems und des neurologischen Systems (je 2%); Störungen des kardiovaskulären Systems (1,7%) und des Respirationstraktes (1%); Störungen des Verhaltens, des Ohres und Gehörganges, des Auges, des endokrinen Systems, des Stoffwechsels des muskuloskelettalen Systems, der Haut und Hautanhangsorgane, des Immunsystems und des Reproduktionstraktes (je <1%).

Die Zuordnung der gemeldeten Ereignisse zu den übergeordneten Organklassen zeigt, dass zu 79% der Tiere (n=157) mindestens eine UAW des Gastrointestinaltraktes gemeldet wurde. UAW-Meldungen zu systemischen Störungen lagen bei 49% der Tieren (n=98) vor. 32% der Studienpopulation (n=63) zeigten mindestens eine Störung der Nieren oder harnableitenden Organe (SOC-Key 15). Darüber hinaus zeigten 12% der Tiere mindestens ein Ereignis, das die Organklasse Blut- und Lymphsystem (SOC-Key 3; n=23) betraf. Die Aufteilung der betroffenen Tiere nach SOC-Ebene ist in Abbildung 33 dargestellt.



**Abbildung 33: Aufschlüsselung der gemeldeten Ereignisse der Studienpopulation "PhV - Mavacoxib" nach Organklassen und Anzahl der betroffenen Tiere sowie deren Anteil an der Population (n=199).** Sonstige Organklassen: Störungen des Respirationssystems (3,5%) und des muskuloskelettalen Systems (2%); Störungen des Verhaltens, des Auges, des Stoffwechsels sowie der Haut und Hautanhangsorgane (je 1,5%); Störungen des Immunsystems und des Auges (je 1%); Störungen des endokrinen Systems und des Reproduktionstraktes (je 0,5%). Blut&Lymph: Blut- und Lymphsystem; GIT: Gastrointestinaltrakt.

Die gemeldeten klinischen Symptome (PT-Ebene) stellten vorrangig Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes dar. Hierbei wiesen 51% der Studienpopulation (n=101) Erbrechen, 21% der Tiere (n=41) Durchfall, 12% der Tiere (n=24) abdominale Schmerzen und je 11% der Tiere (n=22 bzw. n=21) Magenulzera und Peritonitis auf. Zu 98 Hunden (49%) wurde das Auftreten von Todesfällen gemeldet, wobei in mindestens 43 dieser Fälle eine zu hohe Dosierung eingesetzt wurde. Die Meldungen zu Mavacoxib berichten zudem bei 28% der Hunde die Nebenwirkungen Anorexie (n=55) und Nierenfunktionsstörung (n=56). Bei 23% der Studienpopulation wurde das Auftreten einer Lethargie (n=46) mitgeteilt. Die Anzahl und Frequenz der Ereignisse, die bei >10% der Studienpopulation Mavacoxib auftraten, sind in Abbildung 34 dargestellt.



**Abbildung 34: Aufschlüsselung der Ereignisse (PT-Ebene), die bei über 10% der Studiengruppe "PhV - Mavacoxib" (n=199) gemeldet wurden.** Abd. Schmerzen: Abdominale Schmerzen.

Die Auswertung der Daten mittels Regressionsanalyse ermittelte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anwendungsdauer und dem Risiko des Auftretens abdominaler Schmerzen ( $p=0,03$ ; Regressionskoeffizient 0,12; OR 0,23; KI 0,53-0,96), von Magenulzera ( $p=0,001$ ; Regressionskoeffizient 0,21; OR 1,23; KI 1,09-1,38) und von Todesfällen ( $p=0,01$ ; Regressionskoeffizient 0,14; OR 1,15; KI 1,03-1,29). Hierbei zeigte sich, dass sich das Risiko für Magenulzera und Todesfälle mit zunehmender Therapiedauer erhöht und das Risiko abdominaler Schmerzen mit zunehmender Anwendungsdauer erniedrigt. Darüber hinaus wurde in der Auswertung ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Tiere und dem Auftreten von Todesfällen ( $p=0,009$ ) ermittelt. Dabei erhöhte sich das Risiko mit zunehmenden Alter der Tiere (Regressionskoeffizient 0,14; OR 1,15; KI 1,04-1,28). Neben der Anwendungsdauer korrelierte das Risiko für Magenulzera zudem mit dem Körpergewicht ( $p=0,003$ ). Hierbei erhöhte sich Risiko mit ansteigendem Körpergewicht (Regressionskoeffizient 0,07; OR 1,07; KI 1,02-1,12). Das Risiko für das Auftreten einer Lethargie verringerte sich hingegen mit abnehmendem Körpergewicht der Tiere ( $p=0,048$ ; Regressionskoeffizient -0,03; OR 0,97; KI 0,94-1,0). Mit einer statistischen Signifikanz von  $p=0,04$  identifizierte die Analyse darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen Dosis und dem Auftreten abdominaler Schmerzen, wobei sich das Risiko mit abnehmender Dosierung erniedrigte (Regressionskoeffizient -1,49; OR 0,23; KI 0,53-0,96).

## **2. Studienpopulation „Klinik“**

Im Untersuchungszeitraum von Juli 2015 bis April 2016 wurden in der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München insgesamt 79 Hunde und 185 Katzen mit selektiven Hemmstoffen der COX-2 behandelt. Hierbei entfielen beim Hund 67 Tiere auf den Wirkstoff Robenacoxib und 12 Tiere auf den Wirkstoff Cimicoxib. Bei der Katze (n=185) wurde ausschließlich eine Behandlung mit dem Wirkstoff Robenacoxib durchgeführt. Im untersuchten Zeitraum wurden an der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik keine Patienten mit den Wirkstoffen Firocoxib und Mavacoxib behandelt. Von den behandelten Tieren wurden 33 Hunde (Ausschlusskriterien: 1 Tier moribund, 45 ausstehende Antworten) und 64 Katzen (Ausschlusskriterien: 9 Tiere moribund, 112 ausstehende Antworten) in die Studie eingeschlossen. In den Studienpopulationen wurden insgesamt 7 Hunde mit Cimicoxib sowie 26 Hunde und 64 Katzen mit Robenacoxib behandelt. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte für Cimicoxib keine Auswertung erfolgen. Die Ergebnisse des Wirkstoffs Robenacoxib sind für Hunde und Katzen getrennt dargestellt, beziehen sich jedoch jeweils auf beide Formulierungen des Wirkstoffs (Tabletten, Injektionslösung).

### **2.1. Studienpopulation „Klinik – Robenacoxib, Hund“**

Die Behandlung der Hunde mit dem Wirkstoff Robenacoxib erfolgte in dieser Studiengruppe zu 96% in Form von Tabletten (Onsior® verschiedener Wirkstoffstärken). Ein Tier erhielt eine subkutane Injektion von Onsior® Injektionslösung 20 mg/ml. Der relativ hohe Anteil an Off-Label-Anwendungen (54%) war insbesondere auf die Erweiterung von Indikationsfeldern, die nicht den Zulassungsbedingungen entsprachen, zurückzuführen. Die Parameter der Studienpopulation sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Parameter	Anzahl Werte (Anteil an der Gesamt-population)	Mittelwert	Standardab- weichung	Median	Range (Min - Max)
Hunde	26 (100%)				
Gemeldete UAW	6 (23%)				
<i>Kausalität A</i>	1 ( 4%)				
<i>Kausalität B</i>	5 (19%)				
-----					
<i>Fataler Verlauf</i>	0 ( 0%)				
Alter ( <i>in Jahren</i> )	26 (100%)	7,4	3,5	7,8	0,5 - 15,0
Geschlecht	26 (100%)				
<i>m</i>	15 (58%)				
<i>w</i>	11 (42%)				
Gewicht	24 (92%)	25,3	24,7	16,3	0,9 - 81,0
Dosis ( <i>in mg/kg/Tag</i> )	24 (92%)	1,6	0,7	1,3	0,8 - 3,3
<i>Empfohlene Dosis</i>	21 (81%)	1,4	0,4	1,3	0,8 - 2,2
<i>&gt; empfohlener Dosis</i> * <sup>1</sup>	3 (11%)	4,5	0,3	2,9	2,7 - 3,3
<i>&lt; empfohlener Dosis</i> * <sup>1</sup>	0 ( 0%)	-	-	-	-
Therapiedauer ( <i>in Tagen</i> )	25 (96%)	13,6	17,5	8,0	1,0 - 90,0
Rasse	26 (100%)				
<i>Mischling</i>	10 (39%)				
<i>Irischer Wolshund</i>	3 (12%)				
<i>Yorkshire Terrier</i>	2 ( 8%)				
<i>Chihuahua</i>	2 ( 8%)				
<i>Sonstige</i> * <sup>2</sup>	9 (35%)				
Co-Medikation	26 (100%)				
<i>mit Co-Medikation</i> * <sup>3</sup>	15 (58%)				
-----					
<i>Antinfektiva</i>	12 (46%)				
<i>Omeprazol</i>	7 (27%)				
<i>Sonstige</i> * <sup>3</sup>	6 (23%)				
Indikation	26 (100%)				
<i>Sonstige muskulo- skelettale Schmerzen</i>	12 (46%)				
<i>OP Orthopädisch</i>	7 (27%)				
<i>OP Weichteile</i>	3 (12%)				
<i>Sonstige</i> * <sup>4</sup>	4 (15%)				
Off-Label-Use	24 (92%)				
<i>zutreffend</i>	14 (54%)				

**Tabelle 28: Parameter der Studienpopulation "Klinik - Robenacoxib, Hund".** \*<sup>1</sup> Von der Herstellerempfehlung um mindestens plus/minus 10% abweichende Dosierung. \*<sup>2</sup> Sonstige Rassen: Husky, Rhodesian Ridgeback, Slowakische Schwarzwildbracke, Leonberger, Galgo Espanol, Schnauzer, Golden Retriever, Rottweiler, Jack Russel Terrier. \*<sup>3</sup> 9 Tiere erhielten mehrere Co-Medikationen. Sonstige Co-Medikationen: Opioide, Gabapentin, Levetiracetam, Methocarbamol, Carprofen, Barbiturate. \*<sup>4</sup> Sonstige Indikationen: Osteoarthritis, Zahnsanierung, Entzündung Weichteile, palliative Therapie einer Tumorerkrankung. OP: Operation (postoperative Schmerzen).

Bei 23,1% der Studienpopulation (n=6) wurde das Auftreten einer Nebenwirkung gemeldet. Dabei betrafen 4 Berichte Patienten, die Robenacoxib für eine nicht zugelassene Indikation erhielten. Zwei Tiere erhielten den Wirkstoff als perorale Formulierung im Rahmen einer Weichteiloperation und jeweils ein Tier im Rahmen eines orthopädischen Eingriffs sowie einer palliativen Therapie einer neoplastischen Erkrankung (Zulassung Tabletten: Schmerzen und Entzündungen im Zusammenhang mit Osteoarthritis). Bei den 6 Patienten wurden insgesamt 8 Ereignisse auf PT-Ebene gemeldet, die vorrangig milde gastrointestinale Nebenwirkungen umfassten. Mit einer relativen Häufigkeit von 12% wurde in der vorliegenden Studienpopulation das Auftreten von Erbrechen (n=3) gemeldet. Durchfall trat bei 2 Tieren auf (relative Häufigkeit 8%) und abdominale Schmerzen bei einem Tier (relative Häufigkeit 4%). Darüber hinaus wurde zu 2 Tieren die Nebenwirkung Lethargie berichtet (relative Häufigkeit 8%). Die statistische Analyse konnte keine signifikanten Einflussfaktoren auf das Risiko für die Ausbildung von Nebenwirkungen erkennen.

## **2.2. Studienpopulation „Klinik – Robenacoxib, Katze“**

Der Wirkstoff Robenacoxib wurde bei 84% der Katzen dieser Studienpopulation (n=54) in Tablettenform angewandt (Onsior<sup>®</sup> verschiedener Wirkstoffstärken). 10 Katzen erhielten eine subkutane Injektion des Wirkstoffes (Onsior<sup>®</sup> Injektionslösung 20 mg/ml). Der hohe Anteil an Off-Label-Anwendungen (72%, n=46) war insbesondere auf eine Überschreitung der zugelassenen Therapiedauer zurückzuführen (Zulassung für postoperative Schmerzen: 2 Tage, für muskuloskelettale Störungen: 6 Tage; n=31). Die Parameter der Studienpopulation sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Parameter	Anzahl Werte (Anteil an der Gesamt- population)	Mittel- wert	Standard- ab- weichung	Median	Range (Min - Max)
Katzen	64 (100%)				
Gemeldete UAW	3 (5%)				
<i>Kausalität A</i>	0 ( 0%)				
<i>Kausalität B</i>	3 ( 5%)				
-----					
<i>Fataler Verlauf</i>	0 ( 0%)				
Alter ( <i>in Jahren</i> )	63 (98%)	7,4	4,9	7,0	0,5 - 20,0
Geschlecht	64 (100%)				
<i>m</i>	28 (44%)				
<i>w</i>	36 (56%)				
Gewicht	60 (94%)	4,7	1,6	4,5	2,5 - 12,0
Dosis ( <i>in mg/kg/Tag</i> )	60 (94%)	1,6	0,5	1,5	0,8 - 2,9
<i>Empfohlene Dosis</i>	59 (92%)	1,5	0,5	1,5	0,8 - 2,6
<i>&gt; empfohlener Dosis</i> <sup>*1</sup>	1 ( 2%)	2,9	0,0	2,9	2,9 - 2,9
<i>&lt; empfohlener Dosis</i> <sup>*1</sup>	0 ( 0%)	-	-	-	-
Therapiedauer ( <i>in Tagen</i> )	64 (100%)	8,6	11,2	6,0	1,0 - 90,0
Rasse	64 (100%)				
<i>Europäisch Kurzhaar</i>	47 (73%)				
<i>Maine Coon</i>	5 ( 8%)				
<i>Sonstige</i> <sup>*2</sup>	12 (19%)				
Co-Medikation	64 (100%)				
<i>mit Co-Medikation</i> <sup>*3</sup>	31 (48%)				
-----					
<i>Antinfektiva</i>	29 (45%)				
<i>Sonstige</i> <sup>*3</sup>	3 ( 5%)				
Indikation	64 (100%)				
<i>OP Weichteile</i>	18 (28%)				
<i>OP Orthopädisch</i>	14 (22%)				
<i>Verletzung Oberflächlich</i>	6 ( 9%)				
<i>Trauma</i>	6 ( 9%)				
<i>Abszess</i>	6 ( 9%)				
<i>Zahnsanierung</i>	6 ( 9%)				
<i>Sonstige</i> <sup>*4</sup>	8 (13%)				
Off-Label-Use	63 (98%)				
<i>zutreffend</i>	46 (72%)				

**Tabelle 29: Parameter der Studienpopulation "Klinik - Robenacoxib, Katze".** <sup>\*1</sup> Von der Herstellerempfehlung um mindestens plus/minus 10% abweichende Dosierung. <sup>\*2</sup> Sonstige Rassen: Mix, Britisch Kurzhaar, Türkisch Angora, Somali, Birma, Savannah, Siam, Burma. EKH: Europäisch Kurzhaar. <sup>\*3</sup> Ein Tier erhielt mehrere Co-Medikationen. Sonstige Co-Medikationen: ACE-Hemmer, Omeprazol. <sup>\*4</sup> Sonstige Indikationen: Osteoarthritis, sonstige muskuloskelettale Schmerzen, Entzündung Weichteile, Entzündung Gelenk. OP: Operation (postoperative Schmerzen).

Die 64 der eingegangenen Fragebögen wurden insgesamt 3 Ereignisse auf PT-Ebene zu 3 Tieren (5% der Studienpopulation) mitgeteilt. Alle 3 Meldungen betrafen Patienten, die außerhalb der Zulassungsbedingungen behandelt wurden. Hierbei wurden 2 Tiere im Rahmen einer Weichteiloperation (Zulassung: orthopädische Operationen) und ein Tier über eine Dauer von 8 Tagen nach einem orthopädischen Eingriff (Zulassung: 2 Tage) behandelt. Nebenwirkungen nach Anwendung der Injektionslösung wurden nicht gemeldet. Mit einer relativen Häufigkeit von jeweils 2% traten in der untersuchten Studienpopulation die Nebenwirkungen Hypersalivation (n=1), vermehrtes Hecheln (n=1) und Lethargie (n=1) auf. Die logistische Regressionsanalyse der Daten ergab keine signifikanten Einflussfaktoren auf das Auftreten der Nebenwirkungen.

### 3. Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse

Tierart, Wirkstoff	Zielgröße	Einflussvariable	p-Wert	Odds Ratio
Hund, Robenacoxib <i>erhöhtes Risiko</i>	Hepathopathie Polydipsie Polyurie	↑ Therapiedauer	0,004	1,03
		↑ Alter	0,03	1,23
		„Rasse Spaniel“	0,02	7,88
	<i>geringeres Risiko</i>	↓ Alter	0,02	0,86
		↓ Therapiedauer	0,03	0,95
Hund, Cimicoxib <i>geringeres Risiko</i>	Todesfälle	↓ Alter	0,02	0,84
Hund, Firocoxib <i>erhöhtes Risiko</i>	Todesfälle	↓ Wirkstoffdosierung	0,02	3,17
	<i>geringeres Risiko</i>	Magenulzera ↓ Alter	0,04	0,88
Hund, Mavacoxib <i>erhöhtes Risiko</i>	Magenulzera	↑ Therapiedauer	0,001	1,23
		↑ Körpergewicht	0,003	1,07
	Todesfälle	↑ Therapiedauer	0,014	1,15
		↑ Alter	0,009	1,15
	Lethargie	↓ Körpergewicht	0,048	0,97
	<i>geringeres Risiko</i>	Abd. Schmerzen ↓ Wirkstoffdosierung	0,04	0,23

**Tabelle 30: Übersicht statistisch signifikanter Zusammenhänge zwischen Nebenwirkungen der Coxibe und Einflussfaktoren.** Abd.: Abdominale.



## V. DISKUSSION

Mit der Einführung selektiver Hemmstoffe der COX-2 (Coxibe) in der Tiermedizin zur Behandlung von Schmerz- und Entzündungszuständen stellt sich die Frage, ob diese Wirkstoffklasse mit einem verbesserten Sicherheitsprofil gegenüber den traditionellen NSAIDs ausgestattet ist. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, erstmals systematisch Informationen zur Anwendungssicherheit von Coxiben bei Hund und Katze zu sammeln und auszuwerten. Als Datenbasis dienten einerseits behördlich erfasste Spontanmeldungen aus dem europäischen Bereich (**Studiengruppe „Pharmakovigilanz, PhV“**), andererseits wurden eigene Daten zu Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen erhoben (**Studiengruppe „Klinik“**). Hierfür wurden Patientendaten von Hund und Katze verwendet, die an der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München mit selektiven Hemmstoffen der COX-2 behandelt wurden.

Für die Beurteilung der Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind bei Arzneimittelanwendungen individuelle patientenbezogene Risiken zu berücksichtigen. Eine weitere Zielsetzung der Arbeit war daher, entsprechende Risikofaktoren bei Hund und Katze zu identifizieren, die mit dem Auftreten von Nebenwirkungen korrelieren. Während für die Humanmedizin mehrere große epidemiologische Studien über die Inzidenz von und Risikofaktoren für Nebenwirkungen selektiver COX-2-Hemmer vorliegen, existieren für die Tiermedizin bisher nur wenig aussagekräftige Untersuchungen an kleineren Patientenkollektiven. Zudem wurde ein Großteil der im Rahmen der Arzneimittelzulassung durchgeführten Studien zur Verträglichkeit der Coxibe bei Hund und Katze vorrangig an jungen und gesunden Individuen durchgeführt. Dies spiegelt jedoch nicht das tatsächliche Risiko für die Ausbildung von Nebenwirkungen im Rahmen des therapeutischen Einsatzes am Patienten wieder. Klinische Studien zur Verträglichkeit von Coxiben bei der Katze beziehen sich zudem vornehmlich auf die in den Zulassungsbedingungen genannten maximalen Anwendungszeiträume. Diese entsprechen jedoch bei der Behandlung degenerativer Gelenkerkrankungen häufig nicht der klinischen Situation. Eine Beurteilung des Nebenwirkungsprofils aus den Zulassungsdaten bietet daher kaum die Möglichkeit, seltene Nebenwirkungen bei der Katze zu identifizieren und abschließend zu beurteilen.

Neben dem Einsatz zur postoperativen Schmerz- und Entzündungshemmung stellen beim Kleintier gerade Indikationen, die eine Langzeitbehandlung bedürfen, ein bevorzugtes Einsatzgebiet von NSAIDs dar (Farnworth et al., 2014; Hunt et al., 2015a; Sanderson et al., 2009; Sparkes et al., 2010). Neben dem Erhalt der Lebensqualität steht dabei immer eine effektive Kontrolle des Entzündungs- und Schmerzgeschehens im Vordergrund (Johnston, 1997). Mit einer geschätzten Prävalenz von 20-25% der adulten Tiere stellen Osteoarthrose-Erkrankungen ein bedeutendes Einsatzgebiet bei Hunden dar (Aragon et al., 2007; Johnson, 1994; Johnston, 1997; Roush et al., 2002). Zur Prävalenz chronisch degenerativer Gelenkerkrankungen bei Katzen liegen wesentlich weniger Informationen vor. Die Ergebnisse verschiedener Studien deuten jedoch auf eine vergleichbare Häufigkeit bei adulten Katzen (~20%) und einer wesentlich höheren Frequenz (60-90%) bei geriatrischen Katzen (>14 Jahre) hin (Clarke et al., 2005; Hardie et al., 2002; Langenbach et al., 1998; Slingerland et al., 2011).

Bei der Auswertung der Datensätze ergaben sich individuelle Schwierigkeiten. Während der Datensatz „**Klinik**“ aufgrund der im Klinik- und Verwaltungsprogramm „VETERA“ vorliegenden Patientenakten und der postalischen Abfrage fehlender Parameter mittels Fragebogen nahezu vollständig war, fehlten im Datensatz „**PhV**“ häufig für eine Auswertung nötige Informationen. Insbesondere die beiden Variablen Geschlecht und Grunderkrankung konnten bei keinem der untersuchten Wirkstoffe als Einflussvariable bei der Analyse des PhV-Datensatzes berücksichtigt werden. Im Vergleich zur Studienpopulation „**Klinik**“ enthielt die **PhV**-Datenbank dagegen Informationen zu allen in Deutschland zugelassenen Coxiben. In der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik wurde dagegen nur Robenacoxib in einer ausreichenden Anzahl an Patienten eingesetzt. Eine grundlegende Schwäche beider Datensätze war jedoch die teilweise geringe Populationsgröße. Dies traf in der Datenbank „**PhV**“ insbesondere für Robenacoxib bei der Katze zu. In der Datenbank „**Klinik**“ war dies für Robenacoxib beim Hund der Fall. Die geringe Anzahl an Meldungen erschwerte es, seltene und stoffspezifische Nebenwirkungen zu erkennen. Zudem entsprechen die berechneten relativen Häufigkeiten für die beobachteten Nebenwirkungen in der Population „Klinik – Robenacoxib, Hund“ mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht den tatsächlichen Inzidenzen im klinischen Alltag. Aufgrund fehlender Informationen zu den Verkaufszahlen von Coxiben konnten aus den Meldefrequenzen des PhV-Datensatzes dar-

über hinaus keine Inzidenzen für das Auftreten von unerwünschten Arzneimitteln abgeleitet werden. Ebenso kann aufgrund verschiedener Einflussfaktoren auf die Meldehäufigkeit von Nebenwirkungen keine Schlussfolgerung auf die Häufigkeit von Nebenwirkungen gezogen werden. Ein wesentlicher Faktor hierbei ist, dass vor allem schwerwiegende Nebenwirkungen mit oder ohne fatalem Verlauf in den Spontanmeldesystemen überproportional häufig vertreten sind. Milde und bereits in der Packungsbeilage aufgeführte Ereignisse unterliegen hingegen häufig einem „Under-Reporting“. Dies führt dazu, dass sich das Verhältnis der spontan gemeldeten Nebenwirkungen in Richtung schwerwiegender Nebenwirkungen verlagert. Ebenso gehen zu Arzneimitteln, die häufiger eingesetzt werden, mehr Meldungen ein als zu selten angewandten Medikamenten. Die Ableitung eines erhöhten oder erniedrigten Arzneimittelrisikos für ein Präparat ist demnach aus den Meldeanzahlen nicht möglich (Ibrahim & Wilke, 2009; O’Rourke, 2009).

Die Auswertung der in der Datenbank „**Klinik**“ für Robenacoxib beobachteten Nebenwirkungen gleicht dem bekannten Nebenwirkungsprofil der traditionellen NSAIDs. Bei Hunden traten insbesondere milde gastrointestinale Störungen auf, die mehrfach in der Literatur beschrieben und in der Packungsbeilage aufgeführt sind (Edamura et al., 2012; EMA, 2016b; Giraudel et al., 2010; Gruet et al., 2011, 2013; Kamata et al., 2012; Reymond et al., 2012; Sano et al., 2012). Sowohl für Hund und Katze wurde das Auftreten von Lethargie berichtet (Hund 2 Fälle, Katze 1 Fall). Diese Nebenwirkung wurde in der verfügbaren Literatur zur Sicherheit von Robenacoxib bisher noch nicht berichtet. Dennoch wird in der Packungsbeilage darauf hingewiesen, dass es bei Hunden in seltenen Fällen (1-10 Fälle je 100.000 Patienten) und bei Katzen in sehr seltenen Fällen (<1 Fall je 100.000 Patienten) zu Lethargie kommen kann (EMA, 2016b). Zudem ist das Auftreten dieser Nebenwirkung in einer klinischen Studie zum Wirkstoff Firocoxib beim Hund beschrieben (Hanson et al., 2006). Da die drei in der Studienpopulation „**Klinik**“ identifizierten Tiere mit Lethargie jedoch jeweils eine Co-Medikation erhielten (je ein Hund und eine Katze: Antiinfektiva; ein Hund: Piracetam), kann ein kausaler Zusammenhang zur Verabreichung von Robenacoxib nicht sicher hergestellt werden. Für die Studiengruppe „Klinik – Robenacoxib, Katze“ wurden darüber hinaus zwei weitere Nebenwirkungen gemeldet, die in der Literatur bisher nicht beschrieben wurden. Bei jeweils einem Tier zeigte sich eine gastrointestinale Störung in Form von Hypersalivation und eine Störung des Respirationstraktes in

Form von abnormer Atmung (Hecheln). Den genaueren Beschreibungen der Ereignisse war zu entnehmen, dass die Symptome zeitlich eine sehr enge Korrelation zum Einnahmezeitpunkt von Robenacoxib aufwiesen. Aufgrund der gleichzeitigen Einnahme von Antiinfektiva ist jedoch auch in diesen Fällen kein gesicherter Kausalzusammenhang zu Robenacoxib herzustellen.

Die Analyse der „PhV“ Datenbank ergab ebenfalls, dass bei der Anwendung von Coxiben bei Hund und Katze generell ein Nebenwirkungsspektrum zu erwarten ist, das dem der traditionellen NSAIDs entspricht. Auch hier umfassten die gemeldeten Symptome bei allen ausgewerteten Wirkstoffen hauptsächlich gastrointestinale Ereignisse. Neben milden Symptomen wie Durchfall, Erbrechen und abdominale Schmerzen wurden in einigen Fällen auch schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse, darunter Meläna, hämorrhagischer Durchfall und Ulzera des Magens sowie Dünndarms, gemeldet. Diese Nebenwirkungen wurden in der Literatur bereits mehrfach beschrieben (Autefage et al., 2011; Edamura et al., 2012; Giraudel et al., 2010; Grandemange et al., 2013; Gruet et al., 2013; Hanson et al., 2006; Lecoindre & Pepin-Richard, 2011; Payne-Johnson et al., 2015; Pollmeier et al., 2006; Reymond et al., 2012; Ryan et al., 2006; Sano et al., 2012; Six, 2012). Gastrointestinale Nebenwirkungen werden daher in den Packungsbeilagen aller untersuchten Coxibe mit einer Frequenz von häufig für milde (1 bis 10 Fälle je 100 Patienten) und selten für schwerwiegende (1 bis 10 Fälle je 100.000 Patienten) Ereignisse angeführt (EMA, 2014c, 2014b, 2016c, 2016b).

Die „PhV“ Datenbank enthielt zudem Hinweise auf Nierenfunktionsstörungen. Diese wurden für die Wirkstoffe Firocoxib, Cimicoxib und Mavacoxib bei über 10% der Hunde berichtet. Für Robenacoxib lag die Frequenz für den Hund bei knapp unter 10%, bei der Katze bei >10% der Meldungen. Nierenfunktionsstörungen zählen ebenfalls zu den bekannten Nebenwirkungen von NSAIDs und werden überwiegend mit Risikopatienten in Verbindung gebracht (Borges et al., 2013; Forsyth et al., 2000; Goodman et al., 2009b; Ko et al., 2000; Lobetti & Joubert, 2000; Pelligand et al., 2015; Surdyk et al., 2012). Aufgrund der unvollständigen Patientendaten konnte jedoch nicht beurteilt werden, ob die betroffenen Hunde und Katzen Risikofaktoren wie Hypovolämie, Hypotonie, Herzinsuffizienzen oder chronischen Erkrankungen der Nieren aufwiesen. Der größte Anteil der Meldungen (>70%) umfasste eine Erhöhung der biochemischen Nierenparameter, die bisher nur für den Wirkstoff Firocoxib in der Literatur beschrieben war

(Autefage et al., 2011; Ryan et al., 2006).

In der „**PhV**“ Datenbank waren weiterhin für alle Coxibe Meldungen zu Hepatopathien enthalten. Auffällig war, dass dies mit 30% der Meldungen hauptsächlich die Population „PhV – Robenacoxib, Hund“ betraf. Für die anderen Coxibe bezogen sich nur etwa 5% der Meldungen beim Hund und 8% der Meldungen bei der Katze auf Störungen der Leberfunktion. Besonders häufig wurde eine Erhöhung der biochemischen Leberfunktionswerte mitgeteilt (>80% der Meldungen zu Hepatopathie bei Robenacoxib). Schwerwiegende Leberfunktionsstörungen wurden in allen Studienpopulationen nur bei <2% der Tiere gemeldet. Während in den Zulassungsunterlagen für Robenacoxib auf die Möglichkeit einer vorübergehenden Erhöhungen der Leberenzyme bei Hund und Katze hingewiesen wird, wurden Hepatopathien in den vorliegenden klinischen Studien nicht beschrieben (EMA, 2016b). Die hohe Meldefrequenz für diese Nebenwirkung zu Robenacoxib kann nicht automatisch mit einer erhöhten Hepatotoxizität gleichgesetzt werden. Auffällig ist jedoch, dass entsprechende Meldungen für die Wirkstoffe Firocoxib und Mavacoxib, die entweder über einen vergleichbaren oder sogar längeren Zeitraum zugelassen sind, weniger häufig zu verzeichnen waren.

Schließlich wurde bei der Auswertung der „**PhV**“ Datenbank ein sehr hoher Anteil an Meldungen von Todesfällen nach der Anwendung von selektiven Hemmstoffen der COX-2 identifiziert. Für die Wirkstoffe Firocoxib, Mavacoxib und Cimicoxib lag diese bei etwa 45% der jeweiligen Studienpopulation und für Robenacoxib bei 19% der Hunde bzw. 33% der Katzen. Aufgrund von Verzerrungen der Meldequoten bezüglich schwerwiegender Nebenwirkungen darf der hohe Anteil von Todesfällen jedoch nicht überbewertet werden.

Ein wesentliches Kriterium für die Arzneimittelsicherheit ist, dass die Medikamente entsprechend ihrer Zulassungsbedingungen angewendet werden. In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch ein hoher Anteil an Off-Label-Anwendungen der Coxibe identifiziert. Während die Studienpopulation „PhV – Robenacoxib, Hund“ und „PhV – Robenacoxib, Katze“ einen vergleichsweise geringen Anteil von etwa 20% aufwiesen, zeigten alle anderen Studienpopulationen einen Anteil von >50%. Bei den Hunden der Studienpopulation „**PhV**“ überwog insbesondere eine im Vergleich zu den Zulassungsbedingungen höhere Dosierung. Die Off-Label-Anwendungen in der Studienpopulation „**Klinik**“ bezogen sich dagegen vor allem auf eine Umwidmung der Indikation (Hund, Katze) und eine verlängerte

Anwendungsdauer (Katze). Letzteres ist bei der Katze insbesondere durch die Problematik bedingt, dass für diese Spezies kein NSAID-Wirkstoff mit einer langen Anwendungsdauer verfügbar ist. Im Falle degenerativer Gelenkerkrankungen oder orthopädischer Eingriffe reicht der in den Zulassungsbedingungen genannte maximale Anwendungszeitraum jedoch häufig nicht für ein effektives Entzündungs- und Schmerzmanagement aus.

Die Identifizierung von Risikofaktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen war aufgrund der teilweise geringen Meldungen nur für den Hund in der „PhV“ Datenbank möglich. Dabei konnte im Allgemeinen ein Einfluss der Faktoren Therapiedauer, Dosis und Alter der Tiere auf die Häufigkeit von Ereignissen nachgewiesen werden. Insbesondere bei der Anwendung von Robenacoxib, Mavacoxib und Firocoxib scheint das Risiko für die gastrointestinalen Ereignisse Erbrechen, Durchfall, Magenulzera und abdominale Schmerzen mit niedrigerer Dosierung, kürzerer Therapiedauer und bei jungen Tieren abzunehmen. Der Zusammenhang zwischen der Dosierung und dem Auftreten gastrointestinaler Ereignisse wurde für Hunde in der Literatur bereits zu Deracoxib, ein derzeit in den USA zugelassener COX-2-Hemmer, beschrieben (Lascelles et al., 2005a). Untersuchungen der Humanmedizin weisen ebenfalls auf einen Einfluss der Dosis und zusätzlich des Alters auf die Wahrscheinlichkeit für gastrointestinale Nebenwirkungen hin (Allison et al., 1992; Gabriel et al., 1991; García & Jick, 1994; Griffin et al., 1991; Hinton et al., 2002; Lascelles et al., 2005a). Für Cimicoxib und Mavacoxib wurde zudem ein signifikanter Zusammenhang der Einflussfaktoren Alter und Therapiedauer auf das Auftreten von Todesfällen ermittelt.

Ebenfalls zeigte sich für den Wirkstoff Robenacoxib mit zunehmender Behandlungsdauer ein gesteigertes Risiko eine Hepatopathie zu entwickeln. Die Korrelation des Auftretens von Leberfunktionsstörungen mit einer zunehmenden Behandlungsdauer könnte auf eine intrinsische Toxizität des Wirkstoffes hinweisen (Banks et al., 1995; Boelsterli, 2002; Chitturi & George, 2002; Helfgott et al., 1990; Iveson et al., 1990; Lee, 2003; MacPhail et al., 1998).

Weiterhin konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Polyurie und der Rasse Spaniel nach der Anwendung von Robenacoxib gefunden werden. Da eine Auswertung getrennt nach Spaniel-Rassen keinen signifikanten Zusammenhang herstellen konnte erscheint es möglich, dass dieses Ergebnis lediglich durch die Zusammenfassung verschiedener Spaniel-Rassen zu einer Grup-

pe zustande kam.

Schließlich konnte eine negative Korrelation zwischen dem Auftreten von Todesfällen und der Dosierung von Firocoxib ermittelt werden. Obwohl diese Beobachtung ein Signifikanzniveau von  $p < 0,005$  erreichte, ist dieser Zusammenhang schwer vorstellbar. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte ein hoher Anteil von Tieren mit schweren Vorerkrankungen und/oder Co-Medikationen sein, die aus diesem Grund mit niedrigeren Dosierungen behandelt wurden und während der Therapie verstarben. Aufgrund fehlender Informationen zu bestehenden Grunderkrankungen konnte ein solcher Zusammenhang anhand des PhV-Datensatzes jedoch nicht überprüft werden.

Die vorliegende Arbeit konnte für selektive Hemmstoffe der COX-2 bei Hund und Katze prinzipiell dieselben unerwünschten Wirkungen identifizieren, wie sie für traditionelle NSAIDs bei diesen Tierarten beschrieben sind. Aufgrund der Limitationen der beiden Datensätze konnten keine Unterschiede in der Inzidenz untersucht werden. Hierfür wäre eine vollständige Meldung aller Nebenwirkungen bei einer repräsentativen Studienpopulation nötig. Aufgrund der geringen Anzahl an auswertbaren Meldungen konnten darüber hinaus keine seltenen oder stoffspezifischen unerwünschten Wirkungen identifiziert werden. Um umfassende Informationen über das Sicherheitsprofil selektiver Hemmstoffe der COX-2 bei Hund und Katze zu gewinnen, ist eine Verbesserung der Meldepraxis im Rahmen des Pharmakovigilanz-Systems dringend notwendig.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Informationen zum Nebenwirkungsprofil selektiver Hemmstoffe der Cyclooxygenase (COX)-2 bei Hund und Katze zu gewinnen. Hierfür wurden die Daten von zwei Studienpopulationen ausgewertet. Die Studienpopulation „**Pharmakovigilanz**“ („**PhV**“) bestand aus Spontanmeldungen für die Medikamente Trocoxil<sup>®</sup> (Mavacoxib), Previcox<sup>®</sup> (Firocoxib), Cimalgex<sup>®</sup> (Cimicoxib) und Onsior<sup>®</sup> (Robenacoxib), die im Zeitraum vom 01.01.2005 - 01.07.2015 in das europäische Pharmakovigilanz-System „EudraVigilance Veterinary“ eingepflegt wurden. Die Studienpopulation „**Klinik**“ enthielt Daten von Tieren, die im Zeitraum vom 01.07.2015 bis 30.04.2016 an der Chirurgischen und Gynäkologischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität mit den Medikamenten Cimalgex<sup>®</sup> und Onsior<sup>®</sup> behandelt wurden. Das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen während der Behandlungsdauer wurde mithilfe eines Fragebogens erfasst.

Die Auswertung der Daten zeigte, dass die Anwendung selektiver Hemmstoffe der COX-2 grundsätzlich mit demselben Nebenwirkungsspektrum einhergeht, wie es von traditionellen nichtsteroidalen Antiphlogistika bekannt ist. Besonders häufig wurden bei allen Wirkstoffen milde gastrointestinale Ereignisse bei Hund und Katze beobachtet. Zusätzlich wurden insbesondere für den Hund schwerwiegende Ereignisse des Gastrointestinaltraktes gemeldet. Im Zusammenhang mit der Anwendung selektiver COX-2-Hemmer wurden bei Hund und Katze zudem Störungen der Nierenfunktion und Lethargie beobachtet. Ebenso wurde das Auftreten von Todesfällen gemeldet. Beim Hund ging die Anwendung von Robenacoxib zusätzlich mit Störungen der Leberfunktion einher. Eine logistische Regressionsanalyse ergab eine Zunahme des Risikos für verschiedene gastrointestinale Ereignisse und das Auftreten von Todesfällen mit steigendem Alter, höheren Dosierungen und längerer Anwendungsdauer. Aufgrund der Zusammensetzung der beiden Studienpopulationen konnte keine Aussage zur Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Nebenwirkungen getroffen werden. Dadurch ist ein Vergleich der Anwendungssicherheit der einzelnen Wirkstoffe untereinander und zu den traditionellen nichtsteroidalen Antiphlogistika nicht möglich. Aufgrund der geringen Anzahl an auswertbaren Meldungen konnten darüber hinaus keine seltenen oder stoffspezifischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen identifiziert werden. Zur Generie-



---

rung umfassender Informationen über das Sicherheitsprofil selektiver Hemmstoffe der COX-2 bei Hund und Katze ist die Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen an einer größeren Studienpopulationen notwendig.

## VII. SUMMARY

### **Adverse Drug Reactions of Selective Cyclooxygenase-2-Inhibitors in Dogs and Cats**

This paper was aiming to gain information about the adverse drug reaction profile of selective Cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors in dogs and cats. For this purpose, data of two study populations was analyzed. The study population “Pharmacovigilance” (“PhV”) was based on spontaneous reports for the drugs Trocoxil<sup>®</sup> (Mavacoxib), Previcox<sup>®</sup> (Firocoxib), Cimalgex<sup>®</sup> (Cimicoxib) and Onsior<sup>®</sup> (Robenacoxib). These reports contained information that was entered in the European pharmacovigilance-system “EudraVigilance Veterinary” in the period from 01.01.2005 – 01.07.2015. Additionally, the study population “Clinic” contained data of animals that were medicated with the drugs Cimalgex<sup>®</sup> and Onsior<sup>®</sup> at the Clinic of Small Animal Surgery & Reproduction of the Ludwig-Maximilians-University in the period from 01.07.2015 – 30.04.2016. In this study population, the emergence of adverse drug reactions during the treatment duration was gathered using a questionnaire survey.

The evaluation of the data showed that the use of selective COX-2 inhibitors generally shows the same spectrum of adverse reaction than traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs. Particularly frequent, the use of any of the examined medical compounds was accompanied by moderate gastrointestinal incidents for dogs and cats. Serious incidents of the gastrointestinal tract were reported notably for dogs. Furthermore, renal dysfunctions, lethargy and fatalities were observed for both dogs and cats. In particular, the use of Robenacoxib was accompanied by abnormalities in liver function of dogs.

A logistic regression analysis showed a rising risk for various gastrointestinal incidents and fatalities with increasing age, higher doses and extended application duration. Due to the composition of the two study populations, a statement on the frequency of the emergence of the specific adverse reactions was not possible. As a result, a comparison of the application safety among the individual compounds and with traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs was not possible either. Furthermore, the small amount of evaluable reports did not allow an identification of rare or compound-specific adverse effects. In order to generate comprehensive

---

information about the safety profile of selective COX-2-inhibitors in dogs and cats, the adverse side effects need to be gathered from a larger study population.

## VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- Abassi Z., Brodsky S., Gealekman O., Rubinstein I., Hoffman A. and Winaver J. (2001), "Intrarenal expression and distribution of cyclooxygenase isoforms in rats with experimental heart failure." *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 280 (1): F43-F53.
- Abramson S., Edelson H., Kaplan H., Given W. and Weissmann G. (1984), "The inactivation of the polymorphonuclear leukocyte by non-steroidal anti-inflammatory drugs." *Inflammation* 8 (1): S103-S108.
- Abramson S., Korchak H., Ludewig R., Edelson H., Haines K., Levin R.I., Herman R., Rider L., Kimmel S. and Weissmann G. (1985), "Modes of action of aspirin-like drugs." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 82 (21): 7227-7231.
- Adderley S.R. and Fitzgerald D.J. (1999), "Oxidative damage of cardiomyocytes is limited by extracellular regulated kinases 1/2-mediated induction of cyclooxygenase-2." *The Journal of biological chemistry* 274 (8): 5038-5046.
- Aeberhard E.E., Henderson S.A., Arabolos N.S., Griscavage J.M., Castro F.E., Barrett C.T. and Ignarro L.J. (1995), "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit expression of the inducible nitric oxide synthase gene." *Biochemical and biophysical research communications* 208 (3): 1053-1059.
- Ahmadi S., Lippross S., Neuhuber W.L. and Zeilhofer H.U. (2002), "PGE2 selectively blocks inhibitory glycinergic neurotransmission onto rat superficial dorsal horn neurons." *Nature Neuroscience* 5 (1): 34-40.
- Aithal G.P. and Day C.P. (2007), "Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Hepatotoxicity." *Clinics in Liver Disease* 11 (3): 563-575.
- Al-Gizawiy M.M. and E P.R. (2004), "Comparison of preoperative carprofen and postoperative butorphanol as postsurgical analgesics in cats undergoing ovariohysterectomy." *Veterinary anaesthesia and analgesia* 31 (3): 164-174.
- Allen A. and Garner A. (1980), "Mucus and bicarbonate secretion in the stomach and their possible role in mucosal protection." *Gut* 21 (3): 249-262.
- Allison M.C., Howatson A.G., Torrance C.J., Lee F.D. and Russell R.I. (1992), "Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs." *New England Journal of Medicine* 327 (11): 749-754.
- Almansa C., Alfón J., de Arriba A.F., Cavalcanti F.L., Escamilla I., Gómez L.A., Miralles A., Soliva R., Bartrolí J. and Carceller E. (2003), "Synthesis and structure-activity relationship of a new series of COX-2 selective inhibitors: 1, 5-diarylimidazoles." *Journal of medicinal chemistry* 46 (16): 3463-3475.
- Almansa C., Bartrolí J., Belloc J., Cavalcanti F.L., Ferrando R., Gómez L.A., Ramis I., Carceller E., Merlos M. and García-Rafanell J. (2004), "New water-soluble sulfonylphosphoramidic acid derivatives of the COX-2 selective inhibitor cimicoxib. A novel approach to sulfonamide prodrugs." *Journal of medicinal chemistry* 47 (22): 5579-5582.
- Almenoff J., Tonning J.M., Gould A.L., Szarfman A., Hauben M., Ouellet-Hellstrom R., Ball R., Hornbuckle K., Walsh L., Yee C., Sacks S.T., Yuen N.,

Patadia V., Blum M., Johnston M., Gerrits C., Seifert H. and Lacroix K. (2005), "Perspectives on the use of data mining in pharmaco-vigilance." *Drug Safety* 28 (11): 981-1007.

Almenoff J.S., DuMouchel W., Kindman L.A., Yang X. and Fram D. (2003), "Disproportionality analysis using empirical Bayes data mining: a tool for the evaluation of drug interactions in the post-marketing setting." *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 12 (6): 517-521.

Almenoff J.S., Pattishall E.N., Gibbs T.G., DuMouchel W., Evans S.J. and Yuen N. (2007), "Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 82 (2): 157-166.

Altman R.D., Latta L.L., Keer R., Renfree K., Hornicek F.J. and Banovac K. (1995), "Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on fracture healing: a laboratory study in rats." *Journal of orthopaedic trauma* 9 (5): 392-400.

Arzneimittelgesetz (16. Mai 1961), Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln in der Fassung der Bekanntmachung vom 19. Mai 1961 (BGBl. I S. 533). unter: [http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBl&jumpTo=bgbl161s0533.pdf](http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl161s0533.pdf) [15.02.2016].

Arzneimittelgesetz (24. August 1976), Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln in der Fassung der Bekanntmachung vom 01. September 1976 (BGBl. I S. 2445). unter: [http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBl&jumpTo=bgbl176110.pdf](http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl176110.pdf) [15.02.2016].

Arzneimittelgesetz (2005), Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Artikel 3 des Gesetzes vom 10. Dezember 2015 (BGBl. I S. 2210). unter: [https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg\\_1976/gesamt.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf) [13.01.2016].

Amin A.R., Vyas P., Attur M., Leszczynska-Piziak J., Patel I.R., Weissmann G. and Abramson S.B. (1995), "The mode of action of aspirin-like drugs: effect on inducible nitric oxide synthase." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 92 (17): 7926-7930.

Anderson R.J., Berl T., McDonald K. and Schrier R. (1975), "Evidence for an in vivo antagonism between vasopressin and prostaglandin in the mammalian kidney." *Journal of Clinical Investigation* 56 (2): 420.

Andrade R.J., Lucena M.I., Fernández M.C., Pelaez G., Pachkoria K., García-Ruiz E., García-Muñoz B., González-Grande R., Pizarro A. and Durán J.A. (2005), "Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period." *Gastroenterology* 129 (2): 512-521.

Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994), "Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients." *BMJ (Clinical Research ed.)* 308 (6921): 81-106.

Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002), "Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients." *BMJ (Clinical Research ed.)* 324

(7329): 71-86.

Aragon C.L., Hofmeister E.H. and Budsberg S.C. (2007), "Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 230 (4): 514-521.

Arber N., Eagle C.J., Spicak J., Racz I., Dite P., Hajer J., Zavoral M., Lechuga M.J., Gerletti P., Tang J., Rosenstein R.B., Macdonald K., Bhadra P., Fowler R., Wittes J., Zauber A.G., Solomon S.D. and Levin B. (2006), "Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps." *The New England Journal of Medicine* 355 (9): 885-895.

Arikawa T., Omura K. and Morita I. (2004), "Regulation of bone morphogenetic protein-2 expression by endogenous prostaglandin E2 in human mesenchymal stem cells." *Journal of cellular physiology* 200 (3): 400-406.

Armstrong C. and Blower A. (1987), "Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration." *Gut* 28 (5): 527-532.

Asselin E., Lacroix D. and Fortier M.A. (1997a), "IFN- $\tau$  increases PGE 2 production and COX-2 gene expression in the bovine endometrium in vitro." *Molecular and Cellular Endocrinology* 132 (1): 117-126.

Asselin E., Drolet P. and Fortier M.A. (1997b), "Cellular Mechanisms Involved during Oxytocin-Induced Prostaglandin F2 $\alpha$  Production in Endometrial Epithelial Cells in Vitro: Role of Cyclooxygenase-2." *Endocrinology* 138 (11): 4798-4805.

Autefage A. and Gossellin J. (2007), "Efficacy and safety of the long-term oral administration of carprofen in the treatment of osteoarthritis in dogs." *Revue De Medecine Veterinaire* 158 (3): 119-127.

Autefage A., Palissier F.M., Asimus E. and Pepin-Richard C. (2011), "Long-term efficacy and safety of firocoxib in the treatment of dogs with osteoarthritis." *Veterinary Record* 168 (23): 617.

Baba H., Kohno T., Moore K.A. and Woolf C.J. (2001), "Direct activation of rat spinal dorsal horn neurons by prostaglandin E2." *The Journal of neuroscience* 21 (5): 1750-1756.

Baek S.J., Kim K.-S., Nixon J.B., Wilson L.C. and Eling T.E. (2001), "Cyclooxygenase inhibitors regulate the expression of a TGF- $\beta$  superfamily member that has proapoptotic and antitumorigenic activities." *Molecular Pharmacology* 59 (4): 901-908.

Bailey M.J. and Dickinson R.G. (2003), "Acyl glucuronide reactivity in perspective: biological consequences." *Chemico-Biological Interactions* 145 (2): 117-137.

Banks A.T., Zimmerman H.J., Ishak K.G. and Harter J.G. (1995), "Diclofenac-associated hepatotoxicity: Analysis of 180 cases reported to the food and drug administration as adverse reactions." *Hepatology* 22 (3): 820-827.

Basu G.D., Pathangey L.B., Tinder T.L., Gendler S.J. and Mukherjee P. (2005), "Mechanisms underlying the growth inhibitory effects of the cyclo-oxygenase-2 inhibitor celecoxib in human breast cancer cells." *Breast Cancer Research* 7 (4): 1.

Bate A. and Evans S.J. (2009), "Quantitative signal detection using spontaneous

- ADR reporting." *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 18 (6): 427-436.
- Bayer AG (2011), "Die Chemie der Medikamente - Research Ausgabe 23." unter: <http://www.research.bayer.de/de/unterrichtsmaterialien-galenik.pdf> [19.05.2016].
- Bayer AG (2016), "Hintergrundinformationen Aspirin." unter: <http://www.bayer.de/de/aspirin.aspx> [07.06.2016].
- Beach J.E., Faich G.A., Bormel F.G. and Sasinowski F.J. (1998), "Black box warnings in prescription drug labeling: results of a survey of 206 drugs." *Food and Drug Law Journal* 53 (3): 403-411.
- Beam S.L., Rassnick K.M., Moore A.S. and McDonough S.P. (2003), "An immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 expression in various feline neoplasms." *Veterinary pathology* 40 (5): 496-500.
- Beck A., Krischak G., Sorg T., Augat P., Farker K., Merkel U., Kinzl L. and Claes L. (2003), "Influence of diclofenac (group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs) on fracture healing." *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 123 (7): 327-332.
- Beechinor G. (2013), "Benefit-Risk-Assessment of Veterinary Medicinal Products." unter: [http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/07\\_Bundesamt/Veranstaltungen/Symposium2013/symposium2013\\_vortrag\\_beechinor.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/07_Bundesamt/Veranstaltungen/Symposium2013/symposium2013_vortrag_beechinor.pdf?__blob=publicationFile&v=2) [21.03.2016].
- Beiche F., Scheuerer S., Brune K., Geisslinger G. and Goppelt-Struebe M. (1996), "Up-regulation of cyclooxygenase-2 mRNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation." *FEBS letters* 390 (2): 165-169.
- Belvisi M.G., Saunders M.A., Haddad E.B., Hirst S.J., Yacoub M.H., Barnes P.J. and Mitchell J.A. (1997), "Induction of cyclo-oxygenase-2 by cytokines in human cultured airway smooth muscle cells: novel inflammatory role of this cell type." *British Journal of Pharmacology* 120 (5): 910-916.
- Benichou C. (1990), "Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting." *Journal of hepatology* 11 (2): 272-276.
- Bergenstock M., Min W., Simon A.M., Sabatino C. and O'Connor J.P. (2005), "A comparison between the effects of acetaminophen and celecoxib on bone fracture healing in rats." *Journal of orthopaedic trauma* 19 (10): 717-723.
- Bergh M.S. and Budsberg S.C. (2005), "The coxib NSAIDs: Potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19 (5): 633-643.
- Bergstroem S., Ryhage R., Samuelsson B. and Sjoevall J. (1963), "Prostaglandins and Related Factors. 15. The Structures of Prostaglandin E1, F1-Alpha, and F1-Beta." *The Journal of biological chemistry* 238: 3555-3564.
- Bergström S. (1983), "Prostaglandine: Vom Labor zur Klinik (Nobel-Vortrag)." *Angewandte Chemie* 95 (11): 865-873.
- Besson J.-M. and Chaouch A. (1987), "Peripheral and spinal mechanisms of nociception." *Physiological reviews* 67 (1): 67-186.

Bessone F. (2010), "Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage." *World J Gastroenterol* 16 (45): 5651-5661.

BfArM (2013), "Über das BfArM - Geschichte." unter: <http://www.bfarm.de/DE/BfArM/geschichte.html> [15.02.2016].

BfArM und PEI (2010), 6. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmisbrauch nach §63b Abs. 1 bis 9 des Arzneimittelgesetzes vom 19.01.2010, unter: <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/bekanntmachungen/2010/01-2010-zul-banz-pharmvig-6.pdf> [19.01.2016].

Bhattacharyya T., Levin R., Vrahas M.S. and Solomon D.H. (2005), "Nonsteroidal antiinflammatory drugs and nonunion of humeral shaft fractures." *Arthritis Care & Research* 53 (3): 364-367.

Biemond P., Swaak A., Penders J., Beindorff C. and Koster J. (1986), "Superoxide production by polymorphonuclear leucocytes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: in vivo inhibition by the antirheumatic drug piroxicam due to interference with the activation of the NADPH-oxidase." *Annals of the Rheumatic Diseases* 45 (3): 249-255.

Bjarnason I., Hayllar J., Macpherson A.J. and Russell A. (1993), "Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans." *Gastroenterology* 104 (6): 1832-1847.

Bley K.R., Hunter J.C., Eglen R.M. and Smith J.A. (1998), "The role of IP prostanoid receptors in inflammatory pain." *Trends in pharmacological sciences* 19 (4): 141-147.

Blomme E., Chinn K., Hardy M., Casler J., Kim S., Opsahl A., Hall W., Trajkovic D., Khan K. and Tripp C. (2003), "Selective cyclooxygenase-2 inhibition does not affect the healing of cutaneous full-thickness incisional wounds in SKH-1 mice." *British Journal of Dermatology* 148 (2): 211-223.

Boelsterli U.A., Zimmerman H.J. and Kretz-Rommel A. (1995), "Idiosyncratic liver toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs: molecular mechanisms and pathology." *Critical reviews in toxicology* 25 (3): 207-235.

Boelsterli U.A. (2002), "Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity." *Drug Safety* 25 (9): 633-648.

Bombardier C., Laine L., Reicin A., Shapiro D., Burgos-Vargas R., Davis B., Day R., Ferraz M.B., Hawkey C.J., Hochberg M.C., Kvien T.K. and Schnitzer T.J. (2000), "Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group." *The New England Journal of Medicine* 343 (21): 1520-1528, 1522 p following 1528.

Bombardier C. (2002), "An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs." *The American Journal of Cardiology* 89 (6a): 3d-9d.

Bondesen B.A., Mills S.T., Kegley K.M. and Pavlath G.K. (2004), "The COX-2 pathway is essential during early stages of skeletal muscle regeneration." *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 287 (2): C475-483.

Bondesen B.A., Mills S.T. and Pavlath G.K. (2006), "The COX-2 pathway regulates growth of atrophied muscle via multiple mechanisms." *American*



*Journal of Physiology - Cell Physiology* 290 (6): C1651-1659.

Borgeat K., Wright J., Garrod O., Payne J. and Fuentes V. (2014), "Arterial thromboembolism in 250 cats in general practice: 2004–2012." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28 (1): 102-108.

Borges M., Marini Filho R., Laposy C.B., Guimarães-Okamoto P.T.C., Chaves M.P., Vieira A.N.L.S. and Melchert A. (2013), "Nonsteroidal anti-inflammatory therapy: changes on renal function of healthy dogs." *Acta Cirurgica Brasileira* 28 (12): 842-847.

Boria P.A., Murry D.J., Bennett P.F., Glickman N.W., Snyder P.W., Merkel B.L., Schlittler D.L., Mutsaers A.J., Thomas R.M. and Knapp D.W. (2004), "Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 224 (3): 388-394.

Borrego J., Cartagena J. and Engel J. (2009), "Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): a retrospective study of 23 cases (2002–2007)." *Veterinary and Comparative Oncology* 7 (4): 213-221.

Bort R., Ponsoda X., Jover R., Gómez-Lechón M.J. and Castell J.V. (1999), "Diclofenac toxicity to hepatocytes: a role for drug metabolism in cell toxicity." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 288 (1): 65-72.

Borzacchiello G., Russo V. and Russo M. (2007), "Immunohistochemical Expression of Cyclooxygenase-2 in Canine Ovarian Carcinomas." *Journal of Veterinary Medicine Series A* 54 (5): 247-249.

Boström I.M., Nyman G., Hoppe A. and Lord P. (2006), "Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia." *Veterinary anaesthesia and analgesia* 33 (1): 62-69.

Brater D.C., Harris C., Redfern J.S. and Gertz B.J. (2001), "Renal effects of COX-2-selective inhibitors." *American Journal of Nephrology* 21 (1): 1-15.

Breckenridge A. (2006), "William Withering's legacy--for the good of the patient." *Clinical Medicine* 6 (4): 393-397.

Breder C.D., Dewitt D. and Kraig R.P. (1995), "Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain." *Journal of Comparative Neurology* 355 (2): 296-315.

Breder C.D. and Saper C.B. (1996), "Expression of inducible cyclooxygenase mRNA in the mouse brain after systemic administration of bacterial lipopolysaccharide." *Brain Res* 713 (1): 64-69.

Breen E., McNicholl J., Cosgrove E., McCabe J. and Stevens F. (1986), "Fatal hepatitis associated with diclofenac." *Gut* 27 (11): 1390-1393.

Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H., Bolognese J.A., Oxenius B., Horgan K., Lines C., Riddell R., Morton D., Lanis A., Konstam M.A. and Baron J.A. (2005), "Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial." *The New England Journal of Medicine* 352 (11): 1092-1102.

Brideau C., Kargman S., Liu S., Dallob A., Ehrich E., Rodger I. and Chan C.-C.

- (1996), "A human whole blood assay for clinical evaluation of biochemical efficacy of cyclooxygenase inhibitors." *Inflammation Research* 45 (2): 68-74.
- Brideau C., Van Staden C. and Chan C.C. (2001), "In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats." *American Journal Of Veterinary Research* 62 (11): 1755-1760.
- Brown K.M., Saunders M.M., Kirsch T., Donahue H.J. and Reid J.S. (2004), "Effect of COX-2-specific inhibition on fracture-healing in the rat femur." *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 86-a (1): 116-123.
- Brueggemann L.I., Mackie A.R., Mani B.K., Cribbs L.L. and Byron K.L. (2009), "Differential effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on vascular smooth muscle ion channels may account for differences in cardiovascular risk profiles." *Molecular Pharmacology* 76 (5): 1053-1061.
- Brune K. and Niederweis U. (2007), "Von der Weidenrinde zu den Coxiben." *Der Schmerz* 21 (4): 318-330.
- Bryant C.E., Farnfield B.A. and Janicke H.J. (2003), "Evaluation of the ability of carprofen and flunixin meglumine to inhibit activation of nuclear factor kappa B." *American Journal Of Veterinary Research* 64 (2): 211-215.
- BTK (2016), "Aufruf zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen." unter: [http://www.bundestieraerztekammer.de/index\\_btk\\_uaw.php](http://www.bundestieraerztekammer.de/index_btk_uaw.php) [09.02.2016].
- Bukowski J.A. and Wartenberg D. (1996), "Comparison of adverse drug reaction reporting in veterinary and human medicine." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209 (1): 40-45.
- Bundscherer A., Hafner C., Maisch T., Becker B., Landthaler M. and Vogt T. (2008), "Antiproliferative and proapoptotic effects of rapamycin and celecoxib in malignant melanoma cell lines." *Oncology reports* 19 (2): 547-554.
- Buranakarl C., Mathur S. and Brown S.A. (2004), "Effects of dietary sodium chloride intake on renal function and blood pressure in cats with normal and reduced renal function." *American Journal Of Veterinary Research* 65 (5): 620-627.
- Burd T.A., Hughes M.S. and Anglen J.O. (2003), "Heterotopic ossification prophylaxis with indomethacin increases the risk of long-bone nonunion." *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 85 (5): 700-705.
- BVL (2016a), "FAQs zu Stufenplänen." unter: [http://www.bvl.bund.de/DE/05\\_Tierarzneimittel/04\\_AntragstellerUnternehmen/04\\_FAQs/05\\_FAQ\\_Stufenplaene/tam\\_faq\\_Stufenplaene\\_node.html](http://www.bvl.bund.de/DE/05_Tierarzneimittel/04_AntragstellerUnternehmen/04_FAQs/05_FAQ_Stufenplaene/tam_faq_Stufenplaene_node.html) [29.04.2016].
- BVL (2016b), "Spontanmeldesystem." unter: [http://www.bvl.bund.de/DE/05\\_Tierarzneimittel/02\\_Verbraucher/02\\_UAW/02\\_WasSollGemeldetWerden/tam\\_WasSollGemeldetWerden\\_node.html](http://www.bvl.bund.de/DE/05_Tierarzneimittel/02_Verbraucher/02_UAW/02_WasSollGemeldetWerden/tam_WasSollGemeldetWerden_node.html) [09.02.2016].
- Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A., Krum H., Kaur A., Bolognese J.A., Reicin A.S., Bombardier C., Weinblatt M.E., van der Heijde D., Erdmann E. and Laine L. (2006), "Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison." *Lancet* 368 (9549): 1771-1781.

Cannon G.W., Caldwell J.R., Holt P., McLean B., Seidenberg B., Bolognese J., Ehrich E., Mukhopadhyay S. and Daniels B. (2000), "Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group." *Arthritis and Rheumatism* 43 (5): 978-987.

Cao C., Matsumura K., Yamagata K. and Watanabe Y. (1996), "Endothelial cells of the rat brain vasculature express cyclooxygenase-2 mRNA in response to systemic interleukin-1 beta: a possible site of prostaglandin synthesis responsible for fever." *Brain Res* 733 (2): 263-272.

Cao Y. and Prescott S.M. (2002), "Many actions of cyclooxygenase-2 in cellular dynamics and in cancer." *Journal of cellular physiology* 190 (3): 279-286.

Cappell M.S. and Schein J.R. (2000), "Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal toxicity." *Gastroenterology clinics of North America* 29 (1): 97-124.

Catella-Lawson F., McAdam B., Morrison B.W., Kapoor S., Kujubu D., Antes L., Lasseter K.C., Quan H., Gertz B.J. and Fitzgerald G.A. (1999), "Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 289 (2): 735-741.

Celik G., Bavbek S., Misirligil Z. and Melli M. (2001), "Release of cysteinyl leukotrienes with aspirin stimulation and the effect of prostaglandin E(2) on this release from peripheral blood leucocytes in aspirin-induced asthmatic patients." *Clinical and Experimental Allergy : Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 31 (10): 1615-1622.

Celsus A.C. (1831), "*A Translation of the Eight Books of Aul. Corn. Celsus on Medicine.*" Second Edition, Collier G. F. (Ed.). Simpkin and Marshall, London.

Chakraborty I., Das S., Wang J. and Dey S. (1996), "Developmental expression of the cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 genes in the peri-implantation mouse uterus and their differential regulation by the blastocyst and ovarian steroids." *Journal of Molecular Endocrinology* 16 (2): 107-122.

Chan C.-C., Boyce S., Brideau C., Charleson S., Cromlish W., Ethier D., Evans J., Ford-Hutchinson A., Forrest M. and Gauthier J. (1999a), "Rofecoxib [Vioxx, MK-0966; 4-(4'-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone]: a potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. Pharmacological and biochemical profiles." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 290 (2): 551-560.

Chan F.K., Lanus A., Scheiman J., Berger M.F., Nguyen H. and Goldstein J.L. (2010), "Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial." *The Lancet* 376 (9736): 173-179.

Chan G., Boyle J.O., Yang E.K., Zhang F., Sacks P.G., Shah J.P., Edelstein D., Soslow R.A., Koki A.T. and Woerner B.M. (1999b), "Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck." *Cancer Research* 59 (5): 991-994.

Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K.L., Evanson N.K., Tomsik J., Elton T.S.

and Simmons D.L. (2002), "COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (21): 13926-13931.

Chang S.-H., Liu C.H., Conway R., Han D.K., Nithipatikom K., Trifan O.C., Lane T.F. and Hla T. (2004), "Role of prostaglandin E2-dependent angiogenic switch in cyclooxygenase 2-induced breast cancer progression." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (2): 591-596.

Charpigny G., Reinaud P., Tamby J.-P., Créminon C., Martal J., Maclouf J. and Guillomot M. (1997), "Expression of Cyclooxygenase-1 and-2 in Ovine Endometrium During the Estrous Cycle and Early Pregnancy 1." *Endocrinology* 138 (5): 2163-2171.

Chegaev K., Lazzarato L., Tosco P., Cena C., Marini E., Rolando B., Carrupt P.A., Fruttero R. and Gasco A. (2007), "NO-donor COX-2 inhibitors. New nitrooxy-substituted 1,5-diarylimidazoles endowed with COX-2 inhibitory and vasodilator properties." *Journal of medicinal chemistry* 50 (7): 1449-1457.

Chen J., Zhao M., He W., Milne G.L., Howard J.R., Morrow J., Hébert R.L., Breyer R.M., Chen J. and Hao C.-M. (2008), "Increased dietary NaCl induces renal medullary PGE2 production and natriuresis via the EP2 receptor." *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 295 (3): F818-F825.

Chen M.-S., Han J. and Yu P.S. (1996), "Data mining: an overview from a database perspective." *Knowledge and data Engineering, IEEE Transactions on* 8 (6): 866-883.

Cheng H.F. and Harris R.C. (2005), "Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors." *Current Pharmaceutical Design* 11 (14): 1795-1804.

Cheng Y., Austin S.C., Rocca B., Koller B.H., Coffman T.M., Grosser T., Lawson J.A. and FitzGerald G.A. (2002), "Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2." *Science (New York, N.Y.)* 296 (5567): 539-541.

Chitturi S. and George J. (2002) Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Seminars in liver disease*. 169-184.

Clarke S., Mellor D., Clements D., Gemmill T., Farrell M., Carmichael S. and Bennett D. (2005), "Prevalence of radiographic signs of degenerative joint disease in a hospital population of cats." *The Veterinary Record* 157 (25): 793-799.

Collins P. (2004), "Sweet elixir of death." *New Scientist* 183 (2462): 48-49.

Combe B., Swergold G., McLay J., McCarthy T., Zerbini C., Emery P., Connors L., Kaur A., Curtis S., Laine L. and Cannon C.P. (2009), "Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study)." *Rheumatology (Oxford, England)* 48 (4): 425-432.

Committee on Safety of Drugs (1971), "Annual Report for 1969 and 1970." *London, HMSO*.

- Concannon P.W. and Hansel W. (1977), "Prostaglandin F 2  $\alpha$  induced luteolysis, hypothermia, and abortions in beagle bitches." *Prostaglandins* 13 (3): 533-542.
- Cornez B. (2009), "Essential elements of veterinary pharmacovigilance and the role and duties of the Qualified Person." In: *Veterinary pharmacovigilance: adverse reactions to veterinary medicinal products*. Woodward K. (Ed.), John Wiley & Sons 2009: 177-208.
- Coruzzi G., Venturi N. and Spaggiari S. (2007), "Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond." *Acta Bio Medica Atenei Parmensis* 78 (2): 96-110.
- Cottrell J.A. and O'Connor J.P. (2009), "Pharmacological inhibition of 5-lipoxygenase accelerates and enhances fracture-healing." *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 91 (11): 2653-2665.
- Court M.H. and Greenblatt D.J. (1997), "Molecular basis for deficient acetaminophen glucuronidation in cats: An interspecies comparison of enzyme kinetics in liver microsomes." *Biochemical Pharmacology* 53 (7): 1041-1047.
- Cowburn A.S., Sladek K., Soja J., Adamek L., Nizankowska E., Szczeklik A., Lam B.K., Penrose J.F., Austen F. and Holgate S.T. (1998), "Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma." *Journal of Clinical Investigation* 101 (4): 834.
- Cox S., Hummel B., Locuson S., Lesman S., Boucher J.F., Savides M.C., Benner C., Zaya M., Marsh S., Fielder A. and Stegemann M. (2009), "Absorption, distribution, metabolism and excretion of mavacoxib in laboratory beagles." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 32 (Suppl.1): 106.
- Cox S.R., Lesman S.P., Boucher J.F., Krautmann M.J., Hummel B.D., Savides M., Marsh S., Fielder A. and Stegemann M.R. (2010), "The pharmacokinetics of mavacoxib, a long-acting COX-2 inhibitor, in young adult laboratory dogs." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 33 (5): 461-470.
- Cox S.R., Liao S., Payne-Johnson M., Zielinski R.J. and Stegemann M.R. (2011), "Population pharmacokinetics of mavacoxib in osteoarthritic dogs." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 34 (1): 1-11.
- Crandell D.E., Mathews K.A. and Dyson D.H. (2004), "Effect of meloxicam and carprofen on renal function when administered to healthy dogs prior to anesthesia and painful stimulation." *American Journal Of Veterinary Research* 65 (10): 1384-1390.
- Crankshaw D. and Dyal R. (1994), "Effects of some naturally occurring prostanoids and some cyclooxygenase inhibitors on the contractility of the human lower uterine segment in vitro." *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 72 (8): 870-874.
- Cronstein B.N., Van de Stouwe M., Druska L., Levin R.I. and Weissmann G. (1994), "Nonsteroidal antiinflammatory agents inhibit stimulated neutrophil adhesion to endothelium: adenosine dependent and independent mechanisms." *Inflammation* 18 (3): 323-335.
- Cryer B. and Feldman M. (1998), "Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs." *Am J Med* 104 (5): 413-421.

- Cunnington M., Webb D., Qizilbash N., Blum D., Mander A., Funk M.J. and Weil J. (2008), "Risk of ischaemic cardiovascular events from selective cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis." *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 17 (6): 601-608.
- Curtis S.P., Ng J., Yu Q., Shingo S., Bergman G., McCormick C.L. and Reicin A.S. (2004), "Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials." *Clinical Therapeutics* 26 (1): 70-83.
- Data J.L., Chang L. and Nies A.S. (1976), "Alteration of canine renal vascular response to hemorrhage by inhibitors of prostaglandin synthesis." *American Journal of Physiology--Legacy Content* 230 (4): 940-945.
- Davies D.M. (1999), "2000 years of adverse drug reactions." *Adverse Drug Reactions Bulletin* 199: 759-762.
- Davies P., Bailey P.J., Goldenberg M.M. and Ford-Hutchinson A.W. (1984), "The role of arachidonic acid oxygenation products in pain and inflammation." *Annual Review of Immunology* 2 (1): 335-357.
- Davis B.J., Lennard D.E., Lee C.A., Tiano H.F., Morham S.G., Wetsel W.C. and Langenbach R. (1999), "Anovulation in Cyclooxygenase-2-Deficient Mice Is Restored by Prostaglandin E2 and Interleukin-1 $\beta$  1." *Endocrinology* 140 (6): 2685-2695.
- Davis L.E. (1980), "Clinical pharmacology of salicylates [Uses in veterinary medicine]." *Journal of the American Veterinary Medical Association*.
- de Almeida E.M.P., Piché C., Sirois J. and Doré M. (2001), "Expression of cyclooxygenase-2 in naturally occurring squamous cell carcinomas in dogs." *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 49 (7): 867-875.
- de Brum-Fernandes A., Laporte S., Heroux M., Lora M., Patry C., Menard H.-A., Dumais R. and Leduc R. (1994), "Expression of Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 1 and Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2 in Human Osteoblasts." *Biochemical and biophysical research communications* 198 (3): 955-960.
- Dekel S., Lenthall G. and Francis M.J. (1981), "Release of prostaglandins from bone and muscle after tibial fracture. An experimental study in rabbits." *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 63-b (2): 185-189.
- DeMaria A.N. (2002), "Relative risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis." *The American Journal of Cardiology* 89 (6a): 33d-38d.
- Deneuche A.J., Dufayet C., Goby L., Fayolle P. and Desbois C. (2004), "Analgesic comparison of meloxicam or ketoprofen for orthopedic surgery in dogs." *Veterinary surgery : VS* 33 (6): 650-660.
- Denkert C., Köbel M., Berger S., Siegert A., Leclere A., Trefzer U. and Hauptmann S. (2001), "Expression of cyclooxygenase 2 in human malignant melanoma." *Cancer Research* 61 (1): 303-308.
- Dennis E.A., Cao J., Hsu Y.H., Magrioti V. and Kokotos G. (2011), "Phospholipase A2 enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention." *Chemical Reviews* 111 (10): 6130-6185.

- DeWitt D.L. and Smith W.L. (1988), "Primary structure of prostaglandin G/H synthase from sheep vesicular gland determined from the complementary DNA sequence." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 85 (5): 1412-1416.
- DeWitt D.L. (1991), "Prostaglandin endoperoxide synthase: regulation of enzyme expression." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism* 1083 (2): 121-134.
- DeWitt D.L. and Meade E.A. (1993), "Serum and glucocorticoid regulation of gene transcription and expression of the prostaglandin H synthase-1 and prostaglandin H synthase-2 isozymes." *Archives of Biochemistry and Biophysics* 306 (1): 94-102.
- DeWitt D.L., Meade E.A. and Smith W.L. (1993), "PGH synthase isoenzyme selectivity: the potential for safer nonsteroidal antiinflammatory drugs." *Am J Med* 95 (2a): 40s-44s.
- Di Rosa M., Giroud J. and Willoughby D. (1971), "Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine." *The Journal of pathology* 104 (1): 15-29.
- Diaz-Gonzalez F., Gonzalez-Alvaro I., Campanero M., Mollinedo F., Del Pozo M., Munoz C., Pivel J. and Sanchez-Madrid F. (1995), "Prevention of in vitro neutrophil-endothelial attachment through shedding of L-selectin by nonsteroidal antiinflammatory drugs." *Journal of Clinical Investigation* 95 (4): 1756.
- Dimmen S., Nordsletten L., Engebretsen L., Steen H. and Madsen J.E. (2008), "Negative effect of parecoxib on bone mineral during fracture healing in rats." *Acta Orthopaedica* 79 (3): 438-444.
- Dimmen S., Nordsletten L. and Madsen J.E. (2009), "Parecoxib and indomethacin delay early fracture healing: a study in rats." *Clinical Orthopaedics and Related Research®* 467 (8): 1992-1999.
- Dinchuk J.E., Car B.D., Focht R.J., Johnston J.J., Jaffee B.D., Covington M.B., Contel N.R., Eng V.M., Collins R.J. and Czerniak P.M. (1995), "Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II." *Nature* 378: 406-409.
- Doig P.A., Purbrick K.A., Hare J.E. and McKeown D.B. (2000), "Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis." *The Canadian Veterinary Journal* 41 (4): 296-300.
- Dong Z., Huang C., Brown R.E. and Ma W.-Y. (1997), "Inhibition of activator protein 1 activity and neoplastic transformation by aspirin." *Journal of Biological Chemistry* 272 (15): 9962-9970.
- Dore M., Lanthier I. and Sirois J. (2003), "Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors." *Veterinary pathology* 40 (2): 207-212.
- Dow S.W., Rosychuk R.A., McChesney A.E. and Curtis C.R. (1990), "Effects of flunixin and flunixin plus prednisone on the gastrointestinal tract of dogs." *American Journal Of Veterinary Research* 51 (7): 1131-1138.
- Dowd N.P., Scully M., Adderley S.R., Cunningham A.J. and Fitzgerald D.J. (2001), "Inhibition of cyclooxygenase-2 aggravates doxorubicin-mediated cardiac injury in vivo." *The Journal of clinical investigation* 108 (4): 585-590.

Drag M., Kunkle B.N., Romano D. and Hanson P.D. (2007), "Firocoxib efficacy preventing urate-induced synovitis, pain, and inflammation in dogs." *Veterinary therapeutics : research in applied veterinary medicine* 8 (1): 41-50.

Eckart W.U. (2013), "*Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin.*" Springer-Verlag, ISBN: 3642349722.

Eckmann L., Stenson W.F., Savidge T.C., Lowe D.C., Barrett K.E., Fierer J., Smith J.R. and Kagnoff M.F. (1997), "Role of intestinal epithelial cells in the host secretory response to infection by invasive bacteria. Bacterial entry induces epithelial prostaglandin h synthase-2 expression and prostaglandin E2 and F2alpha production." *Journal of Clinical Investigation* 100 (2): 296.

Edamura K., King J.N., Seewald W., Sakakibara N. and Okumura M. (2012), "Comparison of Oral Robenacoxib and Carprofen for the Treatment of Osteoarthritis in Dogs: A Randomized Clinical Trial." *Journal of Veterinary Medical Science* 74 (9): 1121-1131.

Ek M., Engblom D., Saha S., Blomqvist A., Jakobsson P.J. and Ericsson-Dahlstrand A. (2001), "Inflammatory response: pathway across the blood-brain barrier." *Nature* 410 (6827): 430-431.

Ellis G. and Blake D. (1993), "Why are non-steroidal anti-inflammatory drugs so variable in their efficacy? A description of ion trapping." *Annals of the Rheumatic Diseases* 52 (3): 241.

Elmqvist J.K., Breder C.D., Sherin J.E., Scammell T.E., Hickey W.F., Dewitt D. and Saper C.B. (1997), "Intravenous lipopolysaccharide induces cyclooxygenase 2-like immunoreactivity in rat brain perivascular microglia and meningeal macrophages." *Journal of Comparative Neurology* 381 (2): 119-129.

EMA (2007), EPAR - Scientific Discussion (Previcox/Firocoxib), unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/veterinary/000082/WC500063226.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/veterinary/000082/WC500063226.pdf) [01.08.2016].

EMA (2008a), EPAR - Scientific Discussion (Trocoxil/Mavacoxib), unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/veterinary/000132/WC500069277.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/veterinary/000132/WC500069277.pdf) [01.08.2016].

EMA (2008b), EPAR - Scientific Discussion (Onsior/Robenacoxib), unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/veterinary/000127/WC500067756.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/veterinary/000127/WC500067756.pdf) [15.06.2016].

EMA (20. April 2009), Recommendation on the Evaluation of the Benefit-Risk Balance of Veterinary Medicinal Products, unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500005264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500005264.pdf) [21.03.2016].

EMA (2011), EPAR - Scientific Discussion (Cimalgex/Cimicoxib), EMA/CVMP/513842/2011, unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/veterinary/000162/WC500109399.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/veterinary/000162/WC500109399.pdf) [15.06.2016].

EMA (2013), EPAR - Product Information (Equioxx/Firocoxib), unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/veterinary/000142/WC500065939.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/000142/WC500065939.pdf) [01.08.2016].



EMA (2014a), The European regulatory system for medicines and the European Medicines Agency, unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Brochure/2014/08/WC500171674.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2014/08/WC500171674.pdf) [16.02.2016].

EMA (2014b), EPAR - Product Information (Trocoxil/Mavacoxib), unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/veterinary/000132/WC500069279.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/000132/WC500069279.pdf) [01.08.2016].

EMA (2014c), EPAR - Product Information (Previcox/Firocoxib), unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/veterinary/000082/WC500063228.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/000082/WC500063228.pdf) [01.08.2016].

EMA (13. Mai 2015), Recommendation on pharmacovigilance surveillance and signal detection of veterinary medicinal products, unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2015/06/WC500187803.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/06/WC500187803.pdf) [01.04.2016].

EMA (2016a), "Pharmacovigilance." unter: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000190.jsp&mid=WC0b01ac058002d89c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000190.jsp&mid=WC0b01ac058002d89c) [10.02.2016].

EMA (2016b), EPAR - Product Information (Onsior/Robenacoxib), unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/veterinary/000127/WC500067759.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/000127/WC500067759.pdf) [20.06.2016].

EMA (2016c), EPAR - Product Information (Cimalgex/Cimicoxib), unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/veterinary/000162/WC500109400.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/000162/WC500109400.pdf) [01.08.2016].

Emery A.E. (2013), "Hippocrates and the oath." *Journal of Medical Biography* 21 (4): 198-199.

Endo K., Sairyo K., Komatsubara S., Sasa T., Egawa H., Yonekura D., Adachi K., Ogawa T., Murakami R. and Yasui N. (2002), "Cyclooxygenase-2 inhibitor inhibits the fracture healing." *Journal of physiological anthropology and applied human science* 21 (5): 235-238.

Evans J.H., Spencer D.M., Zweifach A. and Leslie C.C. (2001a), "Intracellular calcium signals regulating cytosolic phospholipase A2 translocation to internal membranes." *The Journal of biological chemistry* 276 (32): 30150-30160.

Evans S., Waller P.C. and Davis S. (2001b), "Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports." *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 10 (6): 483-486.

Evans S. (2007), "Statistical Methods of Signal Detection." In: *PHARMACOVIGILANCE*, 2nd Edition. Mann R. and Andrews E. (Eds.), John Wiley & Sons 2007: 249-255.

Fairweather M., Heit Y.I., Buie J., Rosenberg L.M., Briggs A., Orgill D.P. and Bertagnolli M.M. (2015), "Celecoxib inhibits early cutaneous wound healing." *The Journal of surgical research* 194 (2): 717-724.

Farnworth M., Adams N., Keown A., Waran N. and Stafford K. (2014), "Veterinary provision of analgesia for domestic cats (*Felis catus*) undergoing gonadectomy: a comparison of samples from New Zealand, Australia and the

United Kingdom." *New Zealand Veterinary Journal* 62 (3): 117-122.

Fejes-Toth G., Magyar A. and Walter J. (1977), "Renal response to vasopressin after inhibition of prostaglandin synthesis." *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 232 (5): F416-F423.

Feldman M., Lamont J. and Grover S. (2016), "NSAIDs (including aspirin): Pathogenesis of gastroduodenal toxicity." unter: <http://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-pathogenesis-of-gastroduodenal-toxicity> [01.09.2016].

Fernández-Llama P., Ecelbarger C.A., Ware J.A., Andrews P., Lee A.J., Turner R., Nielsen S. and Knepper M.A. (1999), "Cyclooxygenase inhibitors increase Na-K-2Cl cotransporter abundance in thick ascending limb of Henle's loop." *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 277 (2): F219-F226.

Ferrandina G., Legge F., Ranelletti F.O., Zannoni G.F., Maggiano N., Evangelisti A., Mancuso S., Scambia G. and Lauriola L. (2002), "Cyclooxygenase-2 expression in endometrial carcinoma." *Cancer* 95 (4): 801-807.

Ferreira S., Moncada S. and Vane J. (1971), "Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen." *Nature* 231 (25): 237-239.

Ferreira S. (1972), "Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia." *Nature* 240 (102): 200-203.

Ferreira S. and Lorenzetti B. (1996), "Intrathecal administration of prostaglandin E2 causes sensitization of the primary afferent neuron via the spinal release of glutamate." *Inflammation Research* 45 (10): 499-502.

FitzGerald G.A., Smith B., Pedersen A.K. and Brash A.R. (1984), "Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation." *New England Journal of Medicine* 310 (17): 1065-1068.

FitzGerald G.A. (2002), "Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations." *The American Journal of Cardiology* 89 (6a): 26d-32d.

Fleischer S., Sharkey M., Mealey K., Ostrander E.A. and Martinez M. (2008), "Pharmacogenetic and metabolic differences between dog breeds: their impact on canine medicine and the use of the dog as a preclinical animal model." *The AAPS journal* 10 (1): 110-119.

Fletcher B.S., Kujubu D., Perrin D. and Herschman H. (1992), "Structure of the mitogen-inducible TIS10 gene and demonstration that the TIS10-encoded protein is a functional prostaglandin G/H synthase." *Journal of Biological Chemistry* 267 (7): 4338-4344.

Flower R., Gryglewski R., Herbaczńska-Cedro K. and Vane J. (1972), "Effects of anti-inflammatory drugs on prostaglandin biosynthesis." *Nature* 238 (82): 104-106.

Flower R.J. (2003), "The development of COX2 inhibitors." *Nature Reviews. Drug Discovery* 2 (3): 179-191.

Fornai M., Antonioli L., Colucci R., Pellegrini C., Giustarini G., Testai L., Martelli A., Matarangasi A., Natale G., Calderone V., Tuccori M., Scarpignato C. and Blandizzi C. (2014), "NSAID-induced enteropathy: are the currently available

selective COX-2 inhibitors all the same?" *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 348 (1): 86-95.

Forsyth S.F., Guilford W.G., Haslett S.J. and Godfrey J. (1998), "Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs." *The Journal of small animal practice* 39 (9): 421-424.

Forsyth S.F., Guilford W.G. and Pfeiffer D.U. (2000), "Effect of NSAID administration on creatinine clearance in healthy dogs undergoing anaesthesia and surgery." *The Journal of small animal practice* 41 (12): 547-550.

Francisco L.L., Osborn J.L. and DiBona G.F. (1982), "Prostaglandin in renin release during sodium deprivation." *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 243 (6): F537-F542.

Fu J.Y., Masferrer J.L., Seibert K., Raz A. and Needleman P. (1990), "The induction and suppression of prostaglandin H<sub>2</sub> synthase (cyclooxygenase) in human monocytes." *The Journal of biological chemistry* 265 (28): 16737-16740.

Fuster V. and Sweeny J.M. (2011), "Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview." *Circulation* 123 (7): 768-778.

Futagami A., Ishizaki M., Fukuda Y., Kawana S. and Yamanaka N. (2002), "Wound healing involves induction of cyclooxygenase-2 expression in rat skin." *Laboratory investigation* 82 (11): 1503-1513.

Gabriel S.E., Jaakkimainen L. and Bombardier C. (1991), "Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis." *Annals of Internal Medicine* 115 (10): 787-796.

Gallin J.I., Snyderman R., Fearon D.T., Haynes B.F. and Nathan C. (1999), *"Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates."* 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins, ISBN: 9780397517596.

García R.L. and Jick H. (1994), "Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs." *Lancet (London, England)* 343 (8900): 769.

Gerber J.G., Branch R.A., Nies A.S., Gerkens J.F., Shand D.G., Hollifield J. and Oates J.A. (1978), "Prostaglandins and renin release: II. Assessment of renin secretion following infusion of PGI<sub>2</sub>, E<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> into the renal artery of anesthetized dogs." *Prostaglandins* 15 (1): 81-88.

Gerber J.G., Nies A.S. and Olsen R.D. (1981), "Control of canine renin release: macula densa requires prostaglandin synthesis." *The Journal of physiology* 319: 419.

Gerhardt C. (1853), "Untersuchungen über die wasserfreien organischen Säuren." *Justus Liebigs Annalen der Chemie in European Journal of Organic Chemistry* 87 (1): 57-84.

Gerkens J.F., Gerber J.G., Shand D.G. and Branch R.A. (1978), "Effect of PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> and 6-keto PGF<sub>1</sub>  $\alpha$  on canine gastric blood flow and acid secretion." *Prostaglandins* 16 (5): 815-823.

Gersony W.M., Peckham G.J., Ellison R.C., Miettinen O.S. and Nadas A.S. (1983), "Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study." *The Journal of pediatrics* 102

(6): 895-906.

Gerstenfeld L., Cullinane D., Krall E., Fitch J., Thiede M. and Einhorn T. (2003a), "COX-2 inhibitors and fracture healing: reversibility of effects after short term treatment." *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 18 (2): 43.

Gerstenfeld L.C., Thiede M., Seibert K., Mielke C., Phippard D., Svagr B., Cullinane D. and Einhorn T.A. (2003b), "Differential inhibition of fracture healing by non-selective and cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs." *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 21 (4): 670-675.

Gerstenfeld L.C., Cullinane D.M., Barnes G.L., Graves D.T. and Einhorn T.A. (2003c), "Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation." *Journal of cellular biochemistry* 88 (5): 873-884.

Gerstenfeld L.C., Al-Ghawas M., Alkhiary Y.M., Cullinane D.M., Krall E.A., Fitch J.L., Webb E.G., Thiede M.A. and Einhorn T.A. (2007), "Selective and nonselective cyclooxygenase-2 inhibitors and experimental fracture-healing. Reversibility of effects after short-term treatment." *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 89 (1): 114-125.

Giannoudis P.V., MacDonald D.A., Matthews S.J., Smith R.M., Furlong A.J. and De Boer P. (2000), "Nonunion of the femoral diaphysis. The influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs." *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 82 (5): 655-658.

Gibb W. and Sun M. (1996), "Localization of prostaglandin H synthase type 2 protein and mRNA in term human fetal membranes and decidua." *Journal of endocrinology* 150 (3): 497-503.

Gilroy D.W., Colville-Nash P.R., Willis D., Chivers J., Paul-Clark M.J. and Willoughby D.A. (1999), "Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties." *Nature Medicine* 5 (6): 698-701.

Giraudel J.M., Toutain P.L., King J.N. and Lees P. (2009), "Differential inhibition of cyclooxygenase isoenzymes in the cat by the NSAID robenacoxib." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 32 (1): 31-40.

Giraudel J.M., Gruet P., Alexander D.G., Seewald W. and King J.N. (2010), "Evaluation of orally administered robenacoxib versus ketoprofen for treatment of acute pain and inflammation associated with musculoskeletal disorders in cats." *American Journal Of Veterinary Research* 71 (7): 710-719.

Glew A., Aviad A.D., Keister D.M. and Meo N.J. (1996), "Use of ketoprofen as an antipyretic in cats." *The Canadian Veterinary Journal* 37 (4): 222-225.

Gold M.S., Reichling D.B., Shuster M.J. and Levine J.D. (1996), "Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> current in nociceptors." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 93 (3): 1108-1112.

Goldstein J., Correa P., Zhao W., Burr A., Hubbard R., Verburg K. and Geis G. (2001), "Reduced incidence of gastroduodenal ulcers with celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, compared to naproxen in patients with arthritis." *The American journal of gastroenterology* 96 (4): 1019-1027.

Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B., Gralnek I.M., Zlotnick S. and Fort J.G. (2005), "Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 3 (2): 133-141.

Goodman L., Torres B., Punke J., Reynolds L., Speas A., Ellis A. and Budsberg S. (2009a), "Effects of firocoxib and tepoxalin on healing in a canine gastric mucosal injury model." *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine* 23 (1): 56-62.

Goodman L.A., Brown S.A., Torres B.T., Reynolds L.R. and Budsberg S.C. (2009b), "Effects of meloxicam on plasma iohexol clearance as a marker of glomerular filtration rate in conscious healthy cats." *American Journal Of Veterinary Research* 70 (7): 826-830.

Goodman L.A., Torres B.T., Reynolds L.R. and Budsberg S.C. (2010), "Effects of firocoxib, meloxicam, and tepoxalin administration on eicosanoid production in target tissues of healthy cats." *American Journal Of Veterinary Research* 71 (9): 1067-1073.

Goodman S., Ma T., Trindade M., Ikenoue T., Matsuura I., Wong N., Fox N., Genovese M., Regula D. and Smith R.L. (2002), "COX-2 selective NSAID decreases bone ingrowth in vivo." *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 20 (6): 1164-1169.

Goppelt-Struebe M. and Beiche F. (1997), "Cyclooxygenase-2 in the spinal cord: localization and regulation after a peripheral inflammatory stimulus." In: *Recent Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*, Springer 1997: 213-216.

Gowan R.A., Lingard A.E., Johnston L., Stansen W., Brown S.A. and Malik R. (2011), "Retrospective case-control study of the effects of long-term dosing with meloxicam on renal function in aged cats with degenerative joint disease." *Journal of feline medicine and surgery* 13 (10): 752-761.

Graf P., Glatt M. and Brune K. (1975), "Acidic nonsteroid anti-inflammatory drugs accumulating in inflamed tissue." *Cellular and Molecular Life Sciences* 31 (8): 951-953.

Graham D.J., Campen D., Hui R., Spence M., Cheetham C., Levy G., Shoor S. and Ray W.A. (2005), "Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study." *The Lancet* 365 (9458): 475-481.

Grandemange E., Fournel S. and Woehrle F. (2013), "Efficacy and safety of cimicoxib in the control of perioperative pain in dogs." *The Journal of small animal practice* 54 (6): 304-312.

Greenberg S., Lorenz J., He X., Schnermann J. and Briggs J. (1993), "Effect of prostaglandin synthesis inhibition on macula densa-stimulated renin secretion." *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 265 (4): F578-F583.

Grein K. (2009), "Pharmacovigilance and the European Medicines Agency: conduct of pharmacovigilance activities." In: *Veterinary pharmacovigilance: adverse reactions to veterinary medicinal products*. Woodward K. (Ed.), John

Wiley & Sons 2009: 47-54.

Gretzer B., Maricic N., Respondek M., Schuligoi R. and Peskar B.M. (2001), "Effects of specific inhibition of cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 in the rat stomach with normal mucosa and after acid challenge." *British Journal of Pharmacology* 132 (7): 1565-1573.

Grieco A., Miele L., Giorgi A., Civello I.M. and Gasbarrini G. (2002), "Acute cholestatic hepatitis associated with celecoxib." *Annals of Pharmacotherapy* 36 (12): 1887-1889.

Grieco A., Forgione A., Miele L., Vero V., Greco A., Gasbarrini A. and Gasbarrini G. (2005), "Fatty liver and drugs." *European review for medical and pharmacological sciences* 9 (5): 261.

Griffin M.R., Piper J.M., Daugherty J.R., Snowden M. and Ray W.A. (1991), "Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons." *Annals of Internal Medicine* 114 (4): 257-263.

Groom K.M., Shennan A.H., Jones B.A., Seed P. and Bennett P.R. (2005), "TOCOX—A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of rofecoxib (a COX-2-specific prostaglandin inhibitor) for the prevention of preterm delivery in women at high risk." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 112 (6): 725-730.

Gross G.A., Imamura T., Luedke C., Vogt S.K., Olson L.M., Nelson D.M., Sadovsky Y. and Muglia L.J. (1998), "Opposing actions of prostaglandins and oxytocin determine the onset of murine labor." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95 (20): 11875-11879.

Gross M. and Greenberg L.A. (1948), *"The Salicylates. A Critical Bibliographic Review."* Hillhouse Press, New Haven, Connecticut.

Gruet P., Seewald W. and King J.N. (2011), "Evaluation of subcutaneous and oral administration of robenacoxib and meloxicam for the treatment of acute pain and inflammation associated with orthopedic surgery in dogs." *American Journal Of Veterinary Research* 72 (2): 184-193.

Gruet P., Seewald W. and King J.N. (2013), "Robenacoxib versus meloxicam for the management of pain and inflammation associated with soft tissue surgery in dogs: a randomized, non-inferiority clinical trial." *BMC Veterinary Research* 9 (1): 92.

Guan Y., Zhang Y., Breyer R.M., Fowler B., Davis L., Hébert R.L. and Breyer M.D. (1998), "Prostaglandin E2 inhibits renal collecting duct Na<sup>+</sup> absorption by activating the EP1 receptor." *Journal of Clinical Investigation* 102 (1): 194.

Guay J., Bateman K., Gordon R., Mancini J. and Riendeau D. (2004), "Carrageenan-induced paw edema in rat elicits a predominant prostaglandin E2 (PGE2) response in the central nervous system associated with the induction of microsomal PGE2 synthase-1." *Journal of Biological Chemistry* 279 (23): 24866-24872.

Guengerich F.P. (2001), "Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity." *Chemical research in toxicology* 14 (6): 611-650.

- Guerguerian A.-M., Hardy P., Bhattacharya M., Olley P., Clyman R.I., Fouron J.-C. and Chemtob S. (1998), "Expression of cyclooxygenases in ductus arteriosus of fetal and newborn pigs." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 179 (6): 1618-1626.
- Gunew M.N., Menrath V.H. and Marshall R.D. (2008), "Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01-0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats." *Journal of feline medicine and surgery* 10 (3): 235-241.
- Gupta S., Srivastava M., Ahmad N., Bostwick D.G. and Mukhtar H. (2000), "Over-expression of cyclooxygenase-2 in human prostate adenocarcinoma." *The Prostate* 42 (1): 73-78.
- Hagemann U.P., N. (2007), "Spontaneous Reporting in Germany." In: *PHARMACOVIGILANCE*, 2nd Edition. Mann R. and Andrews E. (Eds.), John Wiley & Sons 2007: 227-235.
- Hahn G. (2013), "Herausforderungen für die Zulassung von Tierarzneimitteln." unter: [http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/07\\_Bundesamt/Veranstaltungen/Symposium2013/symposium2013\\_vortrag\\_hahn.pdf](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/07_Bundesamt/Veranstaltungen/Symposium2013/symposium2013_vortrag_hahn.pdf) [21.03.2016].
- Hamberg M. and Samuelsson B. (1973), "Detection and isolation of an endoperoxide intermediate in prostaglandin biosynthesis." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 70 (3): 899-903.
- Hamberg M., Svensson J., Wakabayashi T. and Samuelsson B. (1974), "Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxides that cause platelet aggregation." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 71 (2): 345-349.
- Hamberg M., Svensson J. and Samuelsson B. (1975), "Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 72 (8): 2994-2998.
- Hampshire V.A., Doddy F.M., Post L.O., Koogler T.L., Burgess T.M., Batten P.O., Hudson R., McAdams D.R. and Brown M.A. (2004), "Adverse drug event reports at the United States Food And Drug Administration Center for Veterinary Medicine." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 225 (4): 533-536.
- Han S.-Y., Choung S.Y., Paik I.-S., KANG H.-J., CHOI Y.-H., KIM S.J. and LEE M.-O. (2000), "Activation of NF- $\kappa$ B Determines the Sensitivity of Human Colon Cancer Cells to TNF- $\alpha$ -Induced Apoptosis." *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 23 (4): 420-426.
- Hanley J.A. and Lippman-Hand A. (1983), "If nothing goes wrong, is everything all right? Interpreting zero numerators." *Journal of the American Medical Association* 249 (13): 1743-1745.
- Hanson P.D., Brooks K.C., Case J., Conzemius M., Gordon W., Schuessler J., Shelley B., Sifferman R., Drag M., Alva R., Bell L., Romano D. and Fleishman C. (2006), "Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions." *Veterinary therapeutics : research in applied veterinary medicine* 7 (2): 127-140.

- Hapke H.J. (1981), "Störfwirkungen bei Arzneimitteln." *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 88 (7): 274-278.
- Hardie E.M., Roe S.C. and Martin F.R. (2002), "Radiographic evidence of degenerative joint disease in geriatric cats: 100 cases (1994-1997)." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220 (5): 628-632.
- Hardy M.M., Seibert K., Manning P.T., Currie M.G., Woerner B.M., Edwards D., Koki A. and Tripp C.S. (2002), "Cyclooxygenase 2-dependent prostaglandin E2 modulates cartilage proteoglycan degradation in human osteoarthritis explants." *Arthritis & Rheumatism* 46 (7): 1789-1803.
- Harirforoosh S. and Jamali F. (2005), "Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varying extent of COX-2-COX-1 selectivity on urinary sodium and potassium excretion in the rat." *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 83 (1): 85-90.
- Harris R.C., McKanna J.A., Akai Y., Jacobson H.R., Dubois R.N. and Breyer M.D. (1994), "Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction." *Journal of Clinical Investigation* 94 (6): 2504.
- Harris R.C., Jr. (2002), "Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology." *The American Journal of Cardiology* 89 (6a): 10d-17d.
- Hartner A., Goppelt-Strube M. and Hilgers K.F. (1998), "Coordinate expression of cyclooxygenase-2 and renin in the rat kidney in renovascular hypertension." *Hypertension* 31 (1): 201-205.
- Harvey R.J., Depner U.B., Wässle H., Ahmadi S., Heindl C., Reinold H., Smart T.G., Harvey K., Schütz B. and Abo-Salem O.M. (2004), "GlyR  $\alpha 3$ : an essential target for spinal PGE2-mediated inflammatory pain sensitization." *Science (New York, N.Y.)* 304 (5672): 884-887.
- Hausman M.R., Schaffler M.B. and Majeska R.J. (2001), "Prevention of fracture healing in rats by an inhibitor of angiogenesis." *Bone* 29 (6): 560-564.
- Hawkey C., Laine L., Simon T., Beaulieu A., Maldonado-Cocco J., Acevedo E., Shahane A., Quan H., Bolognese J. and Mortensen E. (2000), "Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." *Arthritis & Rheumatism* 43 (2): 370.
- Hawkey C.J. (1999), "COX-2 inhibitors." *Lancet* 353 (9149): 307-314.
- Haws M.J., Kucan J.O., Roth A.C., Suchy H. and Brown R.E. (1996), "The effects of chronic ketorolac tromethamine (toradol) on wound healing." *Annals of Plastic Surgery* 37 (2): 147-151.
- Hayaishi O. (1991), "Molecular mechanisms of sleep-wake regulation: roles of prostaglandins D2 and E2." *The FASEB Journal* 5 (11): 2575-2581.
- Hayes A., Scase T., Miller J., Murphy S., Sparkes A. and Adams V. (2006), "COX-1 and COX-2 expression in feline oral squamous cell carcinoma." *Journal of comparative pathology* 135 (2): 93-99.
- Hazar B., Ergin M., Seyrek E., Erdoğan Ş., Tuncer İ. and Hakverdi S. (2004), "Cyclooxygenase-2 (Cox-2) expression in lymphomas." *Leukemia & lymphoma*



45 (7): 1395-1399.

Hazell L. and Shakir S.A. (2006), "Under-reporting of adverse drug reactions." *Drug Safety* 29 (5): 385-396.

Hebert R., Jacobson H.R., Fredin D. and Breyer M. (1993), "Evidence that separate PGE<sub>2</sub> receptors modulate water and sodium transport in rabbit cortical collecting duct." *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 265 (5): F643-F650.

Hecht G. (1999), "Innate mechanisms of epithelial host defense: spotlight on intestine." *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 277 (3): C351-C358.

Hedin L., Gaddy-Kurten D., Kurten R., DeWitt D.L., Smith W.L. and Richards J.S. (1987), "Prostaglandin Endoperoxide Synthase in Rat Ovarian Follicles: Content, Cellular Distribution, and Evidence for Hormonal Induction Preceding Ovulation\*." *Endocrinology* 121 (2): 722-731.

Hedman J., Kaprio J., Poussa T. and Nieminen M.M. (1999), "Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study." *International journal of epidemiology* 28 (4): 717-722.

Helfgott S.M., Sandberg-Cook J., Zakim D. and Nestler J. (1990), "Diclofenac-associated hepatotoxicity." *Journal of the American Medical Association* 264 (20): 2660-2662.

Heller D., Fan T., Charney S., De Lorimier L. and Wallig M. (2004), "The effects of cyclooxygenase-2 inhibition on apoptosis and cell cycle distribution using two in vitro models of nasal squamous cell carcinoma." *Veterinary and Comparative Oncology* 2 (2): 102-102.

Hemler M. and Lands W.E. (1976), "Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of two forms of iron in the holoenzyme." *The Journal of biological chemistry* 251 (18): 5575-5579.

Heppelmann B., Schaible G.-H. and Schmidt R. (1984), "Prostaglandin modifies the mechanosensitivity of group III afferents from cat knee joint." *Pain* 18: S243.

Hernández-Díaz S. and García-Rodríguez L.A. (2001), "Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs." *The American Journal of Medicine* 110 (3): 20-27.

Hida T., Yatabe Y., Achiwa H., Muramatsu H., Kozaki K.-i., Nakamura S., Ogawa M., Mitsudomi T., Sugiura T. and Takahashi T. (1998), "Increased expression of cyclooxygenase 2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas." *Cancer Research* 58 (17): 3761-3764.

Hietanen E. and Vainio H. (1973), "Interspecies variations in small intestinal and hepatic drug hydroxylation and glucuronidation." *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 33 (1): 57-64.

Hinton L.E., McLoughlin M.A., Johnson S.E. and Weisbrode S.E. (2002), "Spontaneous gastroduodenal perforation in 16 dogs and seven cats (1982–1999)." *Journal of the American Animal Hospital Association* 38 (2): 176-187.

Hinz B., Brune K. and Pahl A. (2000), "Prostaglandin E<sub>2</sub> upregulates cyclooxygenase-2 expression in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7

- macrophages." *Biochemical and biophysical research communications* 272 (3): 744-748.
- Hinz B. and Brune K. (2000), "[Specific cyclooxygenase-2 inhibitors. Basis and options of a pharmacotherapeutic concept]." *Der Anaesthetist* 49 (11): 964-971.
- Hirose M., Miwa H., Kobayashi O., Oshida K., Misawa H., Kurosawa A., Watanabe S. and Sato N. (2002), "Inhibition of proliferation of gastric epithelial cells by a cyclooxygenase 2 inhibitor, JTE522, is also mediated by a PGE2-independent pathway." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 16 Suppl 2: 83-89.
- Hjelle J.J. and Grauer G.F. (1986), "Acetaminophen-induced toxicosis in dogs and cats." *Journal of the American Veterinary Medical Association (USA)*.
- Hla T. and Neilson K. (1992), "Human cyclooxygenase-2 cDNA." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89 (16): 7384-7388.
- Hockel G. and Cowley Jr. A. (1979), "Prostaglandin E2-induced hypertension in conscious dogs." *The American Journal of Physiology* 237 (4): H449-454.
- Hogan D.F. (2009), "Arterial Thromboembolic Disease." In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine - Diseases of the Dog and the Cat*, 7th Edition. Ettinger S. J. and Feldman E. C. (Eds.), Elsevier Health Sciences 2009:
- Hogevold H.E., Groggaard B. and Reikeras O. (1992), "Effects of short-term treatment with corticosteroids and indomethacin on bone healing. A mechanical study of osteotomies in rats." *Acta Orthopaedica Scandinavica* 63 (6): 607-611.
- Horton E. and Poyser N. (1976), "Uterine luteolytic hormone: a physiological role for prostaglandin F2alpha." *Physiological reviews* 56 (4): 595-651.
- Housby J.N., Cahill C.M., Chu B., Prevelige R., Bickford K., Stevenson M.A. and Calderwood S.K. (1999), "Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit the expression of cytokines and induce HSP70 in human monocytes." *Cytokine* 11 (5): 347-358.
- Hsu A.-L., Ching T.-T., Wang D.-S., Song X., Rangnekar V.M. and Chen C.-S. (2000), "The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib induces apoptosis by blocking Akt activation in human prostate cancer cells independently of Bcl-2." *Journal of Biological Chemistry* 275 (15): 11397-11403.
- Huang C., Ma W.-Y., Hanenberger D., Cleary M.P., Bowden G.T. and Dong Z. (1997), "Inhibition of ultraviolet B-induced activator protein-1 (AP-1) activity by aspirin in AP-1-luciferase transgenic mice." *Journal of Biological Chemistry* 272 (42): 26325-26331.
- Hull M., Thomson J. and Hawkey C. (1999), "Expression of cyclooxygenase 1 and 2 by human gastric endothelial cells." *Gut* 45 (4): 529-536.
- Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch (2016), "Nebenwirkung." unter: <http://www.degruyter.com/view/hunnius/ef495101-54a4-4996-a5b3-4791115326f2> [07.02.2016].
- Hunt J., Knowles T., Lascelles B. and Murrell J. (2015a), "Prescription of perioperative analgesics by UK small animal veterinary surgeons in 2013." *The Veterinary Record* 176 (19): 493-493.

- Hunt J.R., Dean R.S., Davis G.N. and Murrell J.C. (2015b), "An analysis of the relative frequencies of reported adverse events associated with NSAID administration in dogs and cats in the United Kingdom." *The Veterinary Journal* 206 (2): 183-190.
- Husain S., Szabo I., Pai R., Soreghan B., Jones M. and Tarnawski A. (2001), "MAPK (ERK2) kinase—a key target for NSAIDs-induced inhibition of gastric cancer cell proliferation and growth." *Life sciences* 69 (25): 3045-3054.
- Ibrahim C. and Wilke A. (2009), "Pharmacovigilance in Germany." In: *Veterinary pharmacovigilance: adverse reactions to veterinary medicinal products*. Woodward K. (Ed.), John Wiley & Sons 2009: 65-90.
- Ibrahim C. (2013), "Herausforderungen für die Zulassung von Tierarzneimitteln aus Sicht der Pharmakovigilanz." unter: [http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/07\\_Bundesamt/Veranstaltungen/Symposium2013/symposium2013\\_vortrag\\_ibrahim.pdf](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/07_Bundesamt/Veranstaltungen/Symposium2013/symposium2013_vortrag_ibrahim.pdf) [29.03.2016].
- Iveson T., Ryley N., Kelly P., Trowell J., McGee J.D. and Chapman R. (1990), "Diclofenac associated hepatitis." *Journal of hepatology* 10 (1): 85-89.
- Jack D.B. (1997), "One hundred years of aspirin." *Lancet* 350 (9075): 437-439.
- Jakobsson P.J., Thoren S., Morgenstern R. and Samuelsson B. (1999), "Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (13): 7220-7225.
- Jeffreys D. (2008), "*Aspirin: the remarkable story of a wonder drug*." Bloomsbury Publishing USA, ISBN: 1596918160.
- Jensen B., Schmid C. and Kurtz A. (1996), "Prostaglandins stimulate renin secretion and renin mRNA in mouse renal juxtaglomerular cells." *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 271 (3): F659-F669.
- Jeunesse E.C., Schneider M., Woehrlé F., Faucher M., Lefebvre H.P. and Toutain P.-L. (2013), "Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling for the determination of a cimicoxib dosing regimen in the dog." *BMC Veterinary Research* 9 (1): 1.
- Johnson J.A.A., C.; Breur, G.J. (1994), "Incidence of canine appendicular musculoskeletal disorders in 16 veterinary teaching hospitals from 1980 through 1989." *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology* (2): 5-18.
- Johnston S.A. (1997), "Osteoarthritis. Joint anatomy, physiology, and pathobiology." *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 27 (4): 699-723.
- Jones D.A., Carlton D.P., McIntyre T.M., Zimmerman G.A. and Prescott S.M. (1993), "Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase type II and demonstration of expression in response to cytokines." *The Journal of biological chemistry* 268 (12): 9049-9054.
- Jones M.K., Wang H., Peskar B.M., Levin E., Itani R.M., Sarfeh I.J. and Tarnawski A.S. (1999), "Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing." *Nature Medicine* 5 (12): 1418-1423.

- Jones R., Baynes R. and Nimitz C. (1992), "Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicosis in dogs and cats: 240 cases (1989-1990)." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 201 (3): 475-477.
- Jung M., Lees P., Seewald W. and King J.N. (2009), "Analytical determination and pharmacokinetics of robenacoxib in the dog." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 32 (1): 41-48.
- Justus C. and Quirke J.F. (1995), "Dose-response relationship for the antipyretic effect of meloxicam in an endotoxin model in cats." *Veterinary research communications* 19 (4): 321-330.
- Kamata M., King J.N., Seewald W., Sakakibara N., Yamashita K. and Nishimura R. (2012), "Comparison of injectable robenacoxib versus meloxicam for peri-operative use in cats: results of a randomised clinical trial." *Veterinary journal (London, England : 1997)* 193 (1): 114-118.
- Kapiotis S., Sengoelge G., Sperr W., Baghestanian M., Quehenberger P., Bevec D., Li S., Menzel E., Mühl A. and Zapolska D. (1996), "Ibuprofen inhibits pyrogen-dependent expression of VCAM-1 and ICAM-1 on human endothelial cells." *Life sciences* 58 (23): 2167-2181.
- Kaplan B.S., Restaino I., Raval D.S., Gottlieb R.P. and Bernstein J. (1994), "Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents." *Pediatric Nephrology* 8 (6): 700-704.
- Kaplan H.B., Edelson H.S., Korchak H.M., Given W.P., Abramson S. and Weissmann G. (1984), "Effects of non-steroidal anti-inflammatory agents on human neutrophil functions in vitro and in vivo." *Biochemical Pharmacology* 33 (3): 371-378.
- Karachalios T., Boursinos L., Poultsides L., Khaldi L. and Malizos K.N. (2007), "The effects of the short-term administration of low therapeutic doses of anti-COX-2 agents on the healing of fractures. An experimental study in rabbits." *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 89 (9): 1253-1260.
- Kargman S., Charleson S., Cartwright M., Frank J., Riendeau D., Mancini J., Evans J. and O'Neill G. (1996), "Characterization of Prostaglandin G/H Synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey, and human gastrointestinal tracts." *Gastroenterology* 111 (2): 445-454.
- Kasper L., Sladek K., Duplaga M., Bochenek G., Liebhart J., Gladysz U., Malolepszy J. and Szczeklik A. (2003), "Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland." *Allergy* 58 (10): 1064-1066.
- Kawaguchi H., Pilbeam C.C., Harrison J.R. and Raisz L.G. (1995), "The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism." *Clinical Orthopaedics and Related Research* 313: 36-46.
- Kawamori T., Rao C.V., Seibert K. and Reddy B.S. (1998), "Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis." *Cancer Research* 58 (3): 409-412.
- Kearney P.M., Baigent C., Godwin J., Halls H., Emberson J.R. and Patrono C. (2006), "Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials." *BMJ (Clinical Research ed.)* 332 (7553): 1302-1308.

- Kennedy C.R., Zhang Y., Brandon S., Guan Y., Coffee K., Funk C.D., Magnuson M.A., Oates J.A., Breyer M.D. and Breyer R.M. (1999), "Salt-sensitive hypertension and reduced fertility in mice lacking the prostaglandin EP2 receptor." *Nature Medicine* 5 (2): 217-220.
- Khan K., Paulson S., Seibert K. and Maziasz T. (1997), "Gastrointestinal and renal safety of a specific COX-2 inhibitor versus NSAIDs in dogs." *Veterinary pathology* 34 (5): 509.
- Khan K.N., Venturini C.M., Bunch R.T., Brassard J.A., Koki A.T., Morris D.L., Trump B.F., Maziasz T.J. and Alden C.L. (1998), "Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implications in nonsteroidal antiinflammatory drug-related nephrotoxicity." *Toxicologic pathology* 26 (5): 612-620.
- Khan K.N., Knapp D.W., Denicola D.B. and Harris R.K. (2000), "Expression of cyclooxygenase-2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs." *American Journal Of Veterinary Research* 61 (5): 478-481.
- Khan K.N., Paulson S.K., Verburg K.M., Lefkowitz J.B. and Maziasz T.J. (2002), "Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney." *Kidney International* 61 (4): 1210-1219.
- Khan K.N. and Alden C.L. (2002), "Kidney." In: *Handbook of Toxicologic Pathology*, 2nd Edition. Rousseaux C. and Wallig M. (Eds.), San Diego: Academic Press 2002: 255-336.
- Kim T., Łebkowska-Wieruszewska B., Owen H., Yun H., Kowalski C. and Giorgi M. (2014), "Pharmacokinetic profiles of the novel COX-2 selective inhibitor cimicoxib in dogs." *The Veterinary Journal* 200 (1): 77-81.
- King J.N., Dawson J., Esser R.E., Fujimoto R., Kimble E.F., Maniara W., Marshall P.J., O'Byrne L., Quadros E., Toutain P.L. and Lees P. (2009), "Preclinical pharmacology of robenacoxib: a novel selective inhibitor of cyclooxygenase-2." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 32 (1): 1-17.
- King J.N., Rudaz C., Borer L., Jung M., Seewald W. and Lees P. (2010), "In vitro and ex vivo inhibition of canine cyclooxygenase isoforms by robenacoxib: a comparative study." *Research in veterinary science* 88 (3): 497-506.
- King J.N., Arnaud J.P., Goldenthal E.I., Gruet P., Jung M., Seewald W. and Lees P. (2011), "Robenacoxib in the dog: target species safety in relation to extent and duration of inhibition of COX-1 and COX-2." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 34 (3): 298-311.
- King J.N., Hotz R., Reagan E.L., Roth D.R., Seewald W. and Lees P. (2012a), "Safety of oral robenacoxib in the cat." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 35 (3): 290-300.
- King S., Roberts E.S., Roycroft L.M. and King J.N. (2012b), "Evaluation of oral robenacoxib for the treatment of postoperative pain and inflammation in cats: results of a randomized clinical trial." *ISRN veterinary science* 2012.
- Kirsch K. (2015), "Bei Risiken und Nebenwirkungen." *Deutsches Tierärzteblatt* 9: pp. 1272-1276.

- Klinke R., Pape H.-C. and Silbernagl S. (2005), "20.6 Nozizeption und Schmerzentscheidung." In: *Physiologie*, 5. Edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart: p. 639.
- Knapp D.W., Glickman N.W., Widmer W.R., DeNicola D.B., Adams L.G., Kuczek T., Bonney P.L., DeGortari A.E., Han C. and Glickman L.T. (2000), "Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 46 (3): 221-226.
- Knights K.M., Mangoni A.A. and Miners J.O. (2010), "Defining the COX inhibitor selectivity of NSAIDs: implications for understanding toxicity." *Expert review of clinical pharmacology* 3 (6): 771.
- Knottenbelt C., Simpson J., Tasker S., Ridyard A., Chandler M., Jamieson P. and Welsh E. (2000), "Preliminary clinical observations on the use of piroxicam in the management of rectal tubulopapillary polyps." *Journal of Small Animal Practice* 41 (9): 393-397.
- Ko J.C., Miyabiyashi T., Mandsager R.E., Heaton-Jones T.G. and Mauragis D.F. (2000), "Renal effects of carprofen administered to healthy dogs anesthetized with propofol and isoflurane." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217 (3): 346-349.
- Kobayashi T. and Narumiya S. (2002), "Function of prostanoid receptors: studies on knockout mice." *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 68-69: 557-573.
- Kobayashi T., Tahara Y., Matsumoto M., Iguchi M., Sano H., Murayama T., Arai H., Oida H., Yurugi-Kobayashi T. and Yamashita J.K. (2004), "Roles of thromboxane A<sub>2</sub> and prostacyclin in the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice." *The Journal of clinical investigation* 114 (6): 784-794.
- Kolbe H. (1860), "Ueber Synthese der Salicylsäure." *Justus Liebigs Annalen der Chemie in European Journal of Organic Chemistry* 113 (1): 125-127.
- Kolbe H. and Lautemann E. (1860), "Ueber die Constitution und Basicität der Salicylsäure." *Justus Liebigs Annalen der Chemie in European Journal of Organic Chemistry* 115 (2): 157-206.
- Kolbe H. (1874), "Ueber eine neue Darstellungsmethode und einige bemerkenswerte Eigenschaften der Salicylsäure." *Journal für Praktische Chemie* 10 (1): 89-112.
- Komhoff M., Grone H.-J., Klein T., Seyberth H.W. and Nusing R. (1997), "Localization of cyclooxygenase-1 and-2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function." *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 272 (4): F460-F468.
- Kömhoff M., Wang J.-L., Cheng H.-F., Langenbach R., Mckanna J.A., Harris R.C. and Breyer M.D. (2000), "Cyclooxygenase-2-selective inhibitors impair glomerulogenesis and renal cortical development." *Kidney International* 57 (2): 414-422.
- Kondo Y., Takashima K., Matsumoto S., Shiba M., Otsuki T., Kinoshita G., Rosentel J., Gross S.J., Fleishman C. and Yamane Y. (2012), "Efficacy and safety of firocoxib for the treatment of pain associated with soft tissue surgery in dogs under field conditions in Japan." *The Journal of veterinary medical science / the*

*Japanese Society of Veterinary Science* 74 (10): 1283-1289.

Kongara K., Chambers P. and Johnson C.B. (2009), "Glomerular filtration rate after tramadol, parecoxib and pindolol following anaesthesia and analgesia in comparison with morphine in dogs." *Veterinary anaesthesia and analgesia* 36 (1): 86-94.

Konturek S. and Pawlik W. (1986), "Physiology and pharmacology of prostaglandins." *Digestive diseases and sciences* 31 (2): 6S-19S.

Konturek S.J., Radecki T., Brzozowski T., Piastucki I., Żmuda A. and Dembińska-Kieć A. (1981), "Aspirin-induced gastric ulcers in cats." *Digestive diseases and sciences* 26 (11): 1003-1012.

Kopp E. and Ghosh S. (1994), "Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin." *Science (New York, N.Y.)* 265 (5174): 956-959.

Kowalski M.L., Pawliczak R., Wozniak J., Siuda K., Poniatowska M., Iwaszkiewicz J., Kornatowski T. and Kaliner M.A. (2000), "Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 161 (2 Pt 1): 391-398.

Krautmann M.J., Boucher, J.F., Cox, S.R., Savides, M.C. & Stegemann, M. (2009), "Target animal safety studies of mavacoxib in dogs." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 32 (Suppl.1): 104-105.

Krischak G.D., Augat P., Sorg T., Blakytyn R., Kinzl L., Claes L. and Beck A. (2007), "Effects of diclofenac on periosteal callus maturation in osteotomy healing in an animal model." *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 127 (1): 3-9.

Kuehl F.A., Jr., Dougherty H.W. and Ham E.A. (1984), "Interactions between prostaglandins and leukotrienes." *Biochemical Pharmacology* 33 (1): 1-5.

Kuhnert N. (1999), "Hundert Jahre Aspirin®." *Chemie in unserer Zeit* 33 (4): 213-220.

Kujubu D., Reddy S., Fletcher B.S. and Herschman H.R. (1993), "Expression of the protein product of the prostaglandin synthase-2/TIS10 gene in mitogen-stimulated Swiss 3T3 cells." *Journal of Biological Chemistry* 268 (8): 5425-5430.

Kujubu D.A., Fletcher B.S., Varnum B.C., Lim R.W. and Herschman H.R. (1991), "TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue." *The Journal of biological chemistry* 266 (20): 12866-12872.

KuKanich B., Bidgood T. and Knesl O. (2012), "Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs." *Veterinary anaesthesia and analgesia* 39 (1): 69-90.

Kune G.A., Kune S. and Watson L.F. (1988), "Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study." *Cancer Research* 48 (15): 4399-4404.

Kurumbail R.G., Stevens A.M., Gierse J.K., McDonald J.J., Stegeman R.A., Pak J.Y., Gildehaus D., Miyashiro J.M., Penning T.D. and Seibert K. (1996), "Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-

inflammatory agents." *Nature* 384 (6610): 644-648.

Laine L., Harper S., Simon T., Bath R., Johanson J., Schwartz H., Stern S., Quan H. and Bolognese J. (1999), "A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group." *Gastroenterology* 117 (4): 776-783.

Laine L., Connors L.G., Reicin A., Hawkey C.J., Burgos-Vargas R., Schnitzer T.J., Yu Q. and Bombardier C. (2003), "Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use." *Gastroenterology* 124 (2): 288-292.

Laine L., Curtis S.P., Langman M., Jensen D.M., Cryer B., Kaur A. and Cannon C.P. (2008), "Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclooxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac." *Gastroenterology* 135 (5): 1517-1525.

Langenbach A., Green P., Giger U., Rhodes H., Gregor T., LaFond E. and Smith G. (1998), "Relationship between degenerative joint disease and hip joint laxity by use of distraction index and Norberg angle measurement in a group of cats." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213 (10): 1439-1443.

Langenbach R., Morham S.G., Tiano H.F., Loftin C.D., Ghanayem B.I., Chulada P.C., Mahler J.F., Lee C.A., Goulding E.H., Kluckman K.D., Kim H.S. and Smithies O. (1995), "Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration." *Cell* 83 (3): 483-492.

Langman M.J., Jensen D.M., Watson D.J., Harper S.E., Zhao P.L., Quan H., Bolognese J.A. and Simon T.J. (1999), "Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs." *Journal of the American Medical Association* 282 (20): 1929-1933.

Lanza-Jacoby S., Miller S., Flynn J., Gallatig K., Daskalakis C., Masferrer J.L., Zweifel B.S., Sembhi H. and Russo I.H. (2003), "The cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, prevents the development of mammary tumors in Her-2/neu mice." *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 12 (12): 1486-1491.

Larkai E.N., Smith J.L., Lidsky M.D. and Graham D.Y. (1987), "Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use." *American Journal of Gastroenterology* 82 (11).

Lascelles B.D., Henderson A.J. and Hackett I.J. (2001), "Evaluation of the clinical efficacy of meloxicam in cats with painful locomotor disorders." *The Journal of small animal practice* 42 (12): 587-593.

Lascelles B.D., Blikslager A.T., Fox S.M. and Reece D. (2005a), "Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002-2003)." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227 (7): 1112-1117.

Lascelles B.D., Court M.H., Hardie E.M. and Robertson S.A. (2007), "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review." *Veterinary anaesthesia and analgesia* 34 (4): 228-250.

Lascelles B.D.X., McFarland J.M. and Swann H. (2005b), "Guidelines for safe



and effective use of NSAIDs in dogs." *Veterinary Therapeutics* 6 (3): 237.

Lascelles B.D.X., King S., Roe S., Marcellin-Little D.J. and Jones S. (2009), "Expression and activity of COX-1 and 2 and 5-LOX in joint tissues from dogs with naturally occurring coxofemoral joint osteoarthritis." *Journal of Orthopaedic Research* 27 (9): 1204-1208.

Laudanno O., Cesolari J., Esnarriaga J., Rista L., Piombo G., Maglione C., Aramberry L., Sambrano J., Godoy A. and Rocaspana A. (2001), "Gastrointestinal damage induced by celecoxib and rofecoxib in rats." *Digestive diseases and sciences* 46 (4): 779-784.

Laurent F., Kagnoff M.F., Savidge T.C., Naciri M. and Eckmann L. (1998), "Human Intestinal Epithelial Cells Respond to *Cryptosporidium parvum* Infection with Increased Prostaglandin H Synthase 2 Expression and Prostaglandin E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub> $\alpha$  Production." *Infection and immunity* 66 (4): 1787-1790.

Lavalle G., Bertagnolli A., Tavares W. and Cassali G. (2009), "COX-2 expression in canine mammary carcinomas correlation with angiogenesis and overall survival." *Veterinary Pathology Online* 46 (6): 1275-1280.

Law B.K., Waltner-Law M.E., Entingh A.J., Chytil A., Aakre M.E., Nørgaard P. and Moses H.L. (2000), "Salicylate-induced growth arrest is associated with inhibition of p70s6k and down-regulation of c-myc, cyclin D1, cyclin A, and proliferating cell nuclear antigen." *Journal of Biological Chemistry* 275 (49): 38261-38267.

Lazarus M., Yoshida K., Coppari R., Bass C.E., Mochizuki T., Lowell B.B. and Saper C.B. (2007), "EP3 prostaglandin receptors in the median preoptic nucleus are critical for fever responses." *Nature Neuroscience* 10 (9): 1131-1133.

Lecoindre O. and Pepin-Richard C. (2011), "Tolerance of firocoxib in dogs with osteoarthritis during 90 days." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 34 (2): 190-192.

Lee D.W., Sung M.-W., Park S.-W., Seong W.-J., Roh J.-L., Park B., Heo D.-S. and Kim K.H. (2001), "Increased cyclooxygenase-2 expression in human squamous cell carcinomas of the head and neck and inhibition of proliferation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs." *Anticancer Research* 22 (4): 2089-2096.

Lee S.H., Soyoola E., Channugam P., Hart S., Sun W., Zhong H., Liou S., Simmons D. and Hwang D. (1992), "Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide." *Journal of Biological Chemistry* 267 (36): 25934-25938.

Lee W.M. (2003), "Drug-induced hepatotoxicity." *New England Journal of Medicine* 349 (5): 474-485.

Lees P., Landoni M.F., Giraudel J. and Toutain P.L. (2004), "Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 27 (6): 479-490.

Lees P., Alexander-Bowman S., Hummel B., Kubiak T., Michels G., Krautmann M., Cox S., Toutain P. and Stegemann M. (2009), "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mavacoxib in the dog." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 32 (Suppl.1): 105-106.

- Lees P., Pelligand L., Elliott J., Toutain P.L., Michels G. and Stegemann M. (2015), "Pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology and therapeutics of mavacoxib in the dog: a review." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 38 (1): 1-14.
- Leonelli S.M., Goldberg B.A., Safanda J., Bagwe M.R., Sethuratnam S. and King S.J. (2006), "Effects of a cyclooxygenase-2 inhibitor (rofecoxib) on bone healing." *American Journal of Orthopedics* 35 (2): 79-84.
- Leroux H. (1830), "Découverte de la salicine." *J Chim Méd* 6: 341.
- Lettéron P., Sutton A., Mansouri A., Fromenty B. and Pessayre D. (2003), "Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: Another mechanism for drug-induced steatosis in mice." *Hepatology* 38 (1): 133-140.
- Levesque H. and Lafont O. (2000), "[Aspirin throughout the ages: a historical review]." *Rev Med Interne* 21 Suppl 1: 8s-17s.
- Levey M. (1963), "Fourteenth Century Muslim Medicine and the Hisba." *Medical History* 7 (2): 176-182.
- Li P.-X., Wong J., Ayed A., Ngo D., Brade A.M., Arrowsmith C., Austin R.C. and Klamut H.J. (2000), "Placental transforming growth factor- $\beta$  is a downstream mediator of the growth arrest and apoptotic response of tumor cells to DNA damage and p53 overexpression." *Journal of Biological Chemistry* 275 (26): 20127-20135.
- Li S., Wang Y., Matsumura K., Ballou L.R., Morham S.G. and Blatteis C.M. (1999), "The febrile response to lipopolysaccharide is blocked in cyclooxygenase-2(-/-), but not in cyclooxygenase-1(-/-) mice." *Brain Res* 825 (1-2): 86-94.
- Li S., Ballou L.R., Morham S.G. and Blatteis C.M. (2001), "Cyclooxygenase-2 mediates the febrile response of mice to interleukin-1 $\beta$ ." *Brain Res* 910 (1-2): 163-173.
- Li S., Miner K., Fannin R., Barrett J.C. and Davis B.J. (2004), "Cyclooxygenase-1 and 2 in normal and malignant human ovarian epithelium." *Gynecologic oncology* 92 (2): 622-627.
- Libecco J.F. and Bergfeld W.F. (2004), "Finasteride in the treatment of alopecia." *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 5 (4): 933-940.
- Lim H., Paria B.C., Das S.K., Dinchuk J.E., Langenbach R., Trzaskos J.M. and Dey S.K. (1997), "Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice." *Cell* 91 (2): 197-208.
- Lindholm T.S. and Tornkvist H. (1981), "Inhibitory effect on bone formation and calcification exerted by the anti-inflammatory drug ibuprofen. An experimental study on adult rat with fracture." *Scandinavian journal of rheumatology* 10 (1): 38-42.
- Lobetti R.G. and Joubert K.E. (2000), "Effect of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs before surgery on renal function in clinically normal dogs." *American Journal Of Veterinary Research* 61 (12): 1501-1506.
- Loftin C.D., Trivedi D.B., Tiano H.F., Clark J.A., Lee C.A., Epstein J.A., Morham S.G., Breyer M.D., Nguyen M., Hawkins B.M., Goulet J.L., Smithies O., Koller B.H. and Langenbach R. (2001), "Failure of ductus arteriosus closure and

remodeling in neonatal mice deficient in cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (3): 1059-1064.

Loftin C.D., Trivedi D.B. and Langenbach R. (2002), "Cyclooxygenase-1-selective inhibition prolongs gestation in mice without adverse effects on the ductus arteriosus." *The Journal of clinical investigation* 110 (4): 549-557.

Lomas A.L., Lyon S.D., Sanderson M.W. and Grauer G.F. (2013), "Acute and chronic effects of tepoxalin on kidney function in dogs with chronic kidney disease and osteoarthritis." *American Journal Of Veterinary Research* 74 (6): 939-944.

Long J., Lewis S., Kuklo T., Zhu Y. and Riew K.D. (2002), "The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on spinal fusion." *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 84-a (10): 1763-1768.

Lonigro A.J., ITSKOVITZ H.D., CROWSHAW K. and McGiff J.C. (1973), "Dependency of renal blood flow on prostaglandin synthesis in the dog." *Circulation research* 32 (6): 712-717.

Lu R., Kanai N., Bao Y. and Schuster V.L. (1996), "Cloning, in vitro expression, and tissue distribution of a human prostaglandin transporter cDNA (hPGT)." *Journal of Clinical Investigation* 98 (5): 1142.

Luckschander N., Iben C., Hosgood G., Gabler C. and Biourge V. (2004), "Dietary NaCl does not affect blood pressure in healthy cats." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18 (4): 463-467.

Lumry W.R., Curd J.G., Zeiger R.S., Pleskow W.W. and Stevenson D.D. (1983), "Aspirin-sensitive rhinosinusitis: the clinical syndrome and effects of aspirin administration." *The Journal of allergy and clinical immunology* 71 (6): 580-587.

Luna S.P., Basilio A.C., Steagall P.V., Machado L.P., Moutinho F.Q., Takahira R.K. and Brandao C.V. (2007), "Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs." *American Journal Of Veterinary Research* 68 (3): 258-264.

Lunsford K.V. and Mackin A.J. (2007), "Thromboembolic therapies in dogs and cats: an evidence-based approach." *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 37 (3): 579-609.

Luong C., Miller A., Barnett J., Chow J., Ramesha C. and Browner M.F. (1996), "Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2." *Nature Structural & Molecular Biology* 3 (11): 927-933.

Lysz T.W. and Needleman P. (1982), "Evidence for two distinct forms of fatty acid cyclooxygenase in brain." *Journal of neurochemistry* 38 (4): 1111-1117.

MacPhail C.M., Lappin M.R., Meyer D.J., Smith S.G., Webster C.R. and Armstrong P.J. (1998), "Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212 (12): 1895-1901.

Maddrey W., Maurath C., Verburg K. and Geis G. (2000), "The hepatic safety and tolerability of the novel cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib." *American Journal of Therapeutics* 7 (3): 153-158.

- Mahmud T., Rafi S.S., Scott D.L., Wrigglesworth J.M. and Bjarnason I. (1996), "Nonsteroidal antiinflammatory drugs and uncoupling of mitochondrial oxidative phosphorylation." *Arthritis & Rheumatism* 39 (12): 1998-2003.
- Maier J., Hla T. and Maciag T. (1990), "Cyclooxygenase is an immediate-early gene induced by interleukin-1 in human endothelial cells." *Journal of Biological Chemistry* 265 (19): 10805-10808.
- Main I. and Whittle B. (1975), "Investigation Of The Vasodilator And Antisecretory Role Of Prostaglandins In The Rat Gastric Mucosa By Use Of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs." *British Journal of Pharmacology* 53 (2): 217-224.
- Malmberg A.B. and Yaksh T.L. (1992a), "Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition." *Science (New York, N.Y.)* 257 (5074): 1276-1279.
- Malmberg A.B. and Yaksh T.L. (1992b), "Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat." *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 263 (1): 136-146.
- Mamdani M., Rochon P., Juurlink D.N., Anderson G.M., Kopp A., Naglie G., Austin P.C. and Laupacis A. (2003), "Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly." *Archives of Internal Medicine* 163 (4): 481-486.
- Mann R. and Andrews E. (2007), "Introduction." In: *PHARMACOVIGILANCE*, 2nd Edition. Mann R. and Andrews E. (Eds.), John Wiley & Sons 2007: 3-11.
- Mansa S., Palmer E., Grondahl C., Lonaas L. and Nyman G. (2007), "Long-term treatment with carprofen of 805 dogs with osteoarthritis." *Veterinary Record* 160 (13): 427-430.
- Marnett L.J. and Kalgutkar A.S. (1999), "Cyclooxygenase 2 inhibitors: discovery, selectivity and the future." *Trends in pharmacological sciences* 20 (11): 465-469.
- Marra D.E., Simoncini T. and Liao J.K. (2000), "Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation by sodium salicylate mediated by upregulation of p21Waf1 and p27Kip1." *Circulation* 102 (17): 2124-2130.
- Martin-Garcia C., Hinojosa M., Berges P., Camacho E., García-Rodríguez R., Alfaya T. and Iscar A. (2002), "Safety of a cyclooxygenase-2 inhibitor in patients with aspirin-sensitive asthma." *CHEST Journal* 121 (6): 1812-1817.
- Martinez M. and Modric S. (2010), "Patient variation in veterinary medicine: part I. Influence of altered physiological states." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 33 (3): 213-226.
- Masferrer J.L., Zweifel B.S., Seibert K. and Needleman P. (1990), "Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice." *Journal of Clinical Investigation* 86 (4): 1375.
- Masferrer J.L., Seibert K., Zweifel B. and Needleman P. (1992), "Endogenous glucocorticoids regulate an inducible cyclooxygenase enzyme." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89 (9): 3917-3921.
- Masferrer J.L., Zweifel B.S., Manning P.T., Hauser S.D., Leahy K.M., Smith W.G., Isakson P.C. and Seibert K. (1994a), "Selective inhibition of inducible

cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91 (8): 3228-3232.

Masferrer J.L., Zweifel B.S., Manning P.T., Hauser S.D., Leahy K.M., Smith W.G., Isakson P.C. and Seibert K. (1994b), "Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 91 (8): 3228-3232.

Masferrer J.L., Leahy K.M., Koki A.T., Zweifel B.S., Settle S.L., Woerner B.M., Edwards D.A., Flickinger A.G., Moore R.J. and Seibert K. (2000), "Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors." *Cancer Research* 60 (5): 1306-1311.

Mathews K.A., Pettifer G., Foster R. and McDonell W. (2001), "Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery." *American Journal Of Veterinary Research* 62 (6): 882-888.

Matsumura K., Cao C., Ozaki M., Morii H., Nakadate K. and Watanabe Y. (1998), "Brain endothelial cells express cyclooxygenase-2 during lipopolysaccharide-induced fever: light and electron microscopic immunocytochemical studies." *The Journal of neuroscience* 18 (16): 6279-6289.

Matthey C.S., F.; Wilke, A.; Ibrahim, C. (2010), "Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Haus- und Nutztieren." *Deutsches Tierärzteblatt* 12: 1610-1615.

McAdam B.F., Catella-Lawson F., Mardini I.A., Kapoor S., Lawson J.A. and FitzGerald G.A. (1999), "Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (1): 272-277.

McCallum R.I. (2005), "Occupational exposure to antimony compounds." *Journal of Environmental Monitoring* 7 (12): 1245-1250.

McCann M.E., Andersen D.R., Zhang D., Brideau C., Black W.C., Hanson P.D. and Hickey G.J. (2004), "In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis." *American Journal Of Veterinary Research* 65 (4): 503-512.

McCann M.E., Rickes E.L., Hora D.F., Cunningham P.K., Zhang D., Brideau C., Black W.C. and Hickey G.J. (2005), "In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in cats with lipopolysaccharide-induced pyrexia." *American Journal Of Veterinary Research* 66 (7): 1278-1284.

McCleskey E.W. and Gold M.S. (1999), "Ion channels of nociception." *Annual Review of Physiology* 61: 835-856.

McEntee M., Cates J. and Neilsen N. (2002), "Cyclooxygenase-2 expression in spontaneous intestinal neoplasia of domestic dogs." *Veterinary Pathology Online* 39 (4): 428-436.

McGettigan P. and Henry D. (2011), "Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies." *PLoS medicine* 8 (9): e1001098.

- McMillan S.K., Boria P., Moore G.E., Widmer W.R., Bonney P.L. and Knapp D.W. (2011), "Antitumor effects of deracoxib treatment in 26 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 239 (8): 1084-1089.
- Meade E.A., Smith W.L. and Dewitt D.L. (1993), "Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs." *Journal of Biological Chemistry* 268 (9): 6610-6614.
- Meadows M. (2006), "The History of Drug Regulation in the United States", unter:  
<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/PromotingSafeandEffectiveDrugsfor100Years/default.htm> [15.02.2016].
- Mendias C.L., Tatsumi R. and Allen R.E. (2004), "Role of cyclooxygenase-1 and-2 in satellite cell proliferation, differentiation, and fusion." *Muscle & Nerve* 30 (4): 497-500.
- Mense S. (1981), "Sensitization of group IV muscle receptors to bradykinin by 5-hydroxytryptamine and prostaglandin E2." *Brain Res* 225 (1): 95-105.
- Merlie J.P., Fagan D., Mudd J. and Needleman P. (1988), "Isolation and characterization of the complementary DNA for sheep seminal vesicle prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase)." *Journal of Biological Chemistry* 263 (8): 3550-3553.
- Millan M.J. (1999), "The induction of pain: an integrative review." *Progress in neurobiology* 57 (1): 1-164.
- Millanta F., Citi S., Della Santa D., Porciani M. and Poli A. (2006), "COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers." *Breast Cancer Research and Treatment* 98 (1): 115-120.
- Milton A. and Wendlandt S. (1970), "A possible role for prostaglandin E1 as a modulator for temperature regulation in the central nervous system of the cat." *The Journal of physiology* 207 (2): 76P-77P.
- Mishra D.K., Fridén J., Schmitz M.C. and Lieber R.L. (1995), "Anti-inflammatory medication after muscle injury. A treatment resulting in short-term improvement but subsequent loss of muscle function." *The Journal of Bone & Joint Surgery* 77 (10): 1510-1519.
- Mitchell J.A., Akarasereenont P., Thiemermann C., Flower R.J. and Vane J.R. (1993), "Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90 (24): 11693-11697.
- Mitchell J.A., Belvisi M.G., Akarasereenont P., Robbins R.A., Kwon O., Croxtall J.J., Barnes P.J. and Vane J.R. (1994), "Induction of cyclo-oxygenase-2 by cytokines in human pulmonary epithelial cells: regulation by dexamethasone." *British Journal of Pharmacology* 113 (3): 1008-1014.
- Miyamoto T., Ogino N., Yamamoto S. and Hayaishi O. (1976), "Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes." *Journal of Biological Chemistry* 251 (9): 2629-2636.

- Miyata Y., Koga S., Kanda S., Nishikido M., Hayashi T. and Kanetake H. (2003), "Expression of Cyclooxygenase-2 in Renal Cell Carcinoma Correlation with Tumor Cell Proliferation, Apoptosis, Angiogenesis, Expression of Matrix Metalloproteinase-2, and Survival." *Clinical Cancer Research* 9 (5): 1741-1749.
- Mizuno H., Sakamoto C., Matsuda K., Wada K., Uchida T., Noguchi H., Akamatsu T. and Kasuga M. (1997), "Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice." *Gastroenterology* 112 (2): 387-397.
- Modric S. and Martinez M. (2011), "Patient variation in veterinary medicine--part II--influence of physiological variables." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 34 (3): 209-223.
- Mohammed S.I., Knapp D.W., Bostwick D.G., Foster R.S., Khan K.N., Masferrer J.L., Woerner B.M., Snyder P.W. and Koki A.T. (1999), "Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in human invasive transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary bladder." *Cancer Research* 59 (22): 5647-5650.
- Mohammed S.I., Bennett P.F., Craig B.A., Glickman N.W., Mutsaers A.J., Snyder P.W., Widmer W.R., DeGortari A.E., Bonney P.L. and Knapp D.W. (2002), "Effects of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam, on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer." *Cancer Research* 62 (2): 356-358.
- Mohammed S.I., Khan K.N., Sellers R.S., Hayek M.G., DeNicola D.B., Wu L., Bonney P.L. and Knapp D.W. (2004), "Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in naturally-occurring canine cancer." *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 70 (5): 479-483.
- Moise K., Huhta J., Sharif D., Ou C.-N., Kirshon B., Wasserstrum N. and Cano L. (1988), "Indomethacin in the treatment of premature labor." *New England Journal of Medicine* 319 (6): 327-331.
- Moise K.J. (1993), "Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 168 (5): 1350-1353.
- Momma K. and Takeuchi H. (1983), "Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs." *Prostaglandins* 26 (4): 631-643.
- Moncada S., Ferreira S.H. and Vane J.R. (1975), "Inhibition of prostaglandin biosynthesis as the mechanism of analgesia of aspirin-like drugs in the dog knee joint." *European journal of pharmacology* 31 (2): 250-260.
- Monteiro-Steagall B.P., Steagall P.V. and Lascelles B.D. (2013), "Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs." *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine* 27 (5): 1011-1019.
- Moreau M., Dupuis J., Bonneau N.H. and Desnoyers M. (2003), "Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis." *Veterinary Record* 152 (11): 323-329.
- Morham S.G., Langenbach R., Loftin C.D., Tiano H.F., Vouloumanos N., Jennette J.C., Mahler J.F., Kluckman K.D., Ledford A., Lee C.A. and Smithies O. (1995), "Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology

in the mouse." *Cell* 83 (3): 473-482.

Moriyama T., Higashi T., Togashi K., Iida T., Segi E., Sugimoto Y., Tominaga T., Narumiya S. and Tominaga M. (2005), "Sensitization of TRPV1 by EP 1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins." *Molecular Pain* 1 (1): 1.

Morrison A., Moritz H. and Needleman P. (1978), "Mechanism of enhanced renal prostaglandin biosynthesis in ureter obstruction. Role of de novo protein synthesis." *Journal of Biological Chemistry* 253 (22): 8210-8212.

Mukherjee D., Nissen S.E. and Topol E.J. (2001), "Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors." *Journal of the American Medical Association* 286 (8): 954-959.

Müller-Decker K., Hirschner W., Marks F. and Fürstenberger G. (2002), "The Effects of Cyclooxygenase Isozyme Inhibition on Incisional Wound Healing in Mouse Skin." *Journal of investigative dermatology* 119 (5): 1189-1195.

Mullins M.N., Lana S.E., Dernell W.S., Ogilvie G.K., Withrow S.J. and Ehrhart E. (2004), "Cyclooxygenase-2 Expression in Canine Appendicular Osteosarcomas." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18 (6): 859-865.

Murata T., Ushikubi F., Matsuoka T., Hirata M., Yamasaki A., Sugimoto Y., Ichikawa A., Aze Y., Tanaka T. and Yoshida N. (1997), "Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor." *Nature* 388 (6643): 678-682.

Murdoch W., Hansen T. and McPherson L. (1993), "A review—role of eicosanoids in vertebrate ovulation." *Prostaglandins* 46 (2): 85-115.

Murrell J., Grandemange E., Woehrle F., Menard J. and White K. (2014), "Clinical efficacy and tolerability of cimicoxib in dogs with osteoarthritis: a multicentre prospective study." *Open Journal of Veterinary Medicine* 2014.

Murswieck A. (2013), "*Die staatliche Kontrolle der Arzneimittelsicherheit in der Bundesrepublik und den USA.*" Springer-Verlag, ISBN: 332288144X.

Mutschler E., Schaible H.-G., Vaupel P. and Thews G. (2007), "*Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen.*" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, p.431. ISBN: 380472342X.

Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P. and Schäfer-Korting M. (2012a), "*Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.*" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, p. 206. ISBN: 9783804730359.

Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P. and Schäfer-Korting M. (2012b), "*Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.*" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, pp. 196-197. ISBN: 9783804730359.

Nachimuthu S., Volfinzon L. and Gopal L. (2001), "Acute hepatocellular and cholestatic injury in a patient taking celecoxib." *Postgraduate medical journal* 77 (910): 548-550.

Nakagawa K., Yamagami T. and Takemura N. (2005), "Hepatocellular toxicosis associated with the alternate administration of carprofen and meloxicam in a



- Siberian husky." *Journal of Veterinary Medical Science* 67 (10): 1051-1053.
- Nantel F., Meadows E., Denis D., Connolly B., Metters K.M. and Giaid A. (1999a), "Immunolocalization of cyclooxygenase-2 in the macula densa of human elderly." *FEBS letters* 457 (3): 475-477.
- Nantel F., Denis D., Gordon R., Northey A., Cirino M., Metters K.M. and Chan C.C. (1999b), "Distribution and regulation of cyclooxygenase-2 in carrageenan-induced inflammation." *British Journal of Pharmacology* 128 (4): 853-859.
- Narumiya S., Sugimoto Y. and Ushikubi F. (1999), "Prostanoid receptors: structures, properties, and functions." *Physiological reviews* 79 (4): 1193-1226.
- Nasser S.M., Pfister R., Christie P.E., Sousa A.R., Barker J., Schmitz-Schumann M. and Lee T.H. (1996), "Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 153 (1): 90-96.
- Needleman P., Turk J., Jakschik B.A., Morrison A.R. and Lefkowitz J.B. (1986), "Arachidonic acid metabolism." *Annual Review of Biochemistry* 55: 69-102.
- Newman S.J. and Mrkonjich L. (2006), "Cyclooxygenase-2 expression in feline pancreatic adenocarcinomas." *Journal of veterinary diagnostic investigation* 18 (6): 590-593.
- Nguyen M., Camenisch T., Snouwaert J.N., Hicks E., Coffman T.M., Anderson P.A., Malouf N.N. and Koller B.H. (1997), "The prostaglandin receptor EP4 triggers remodelling of the cardiovascular system at birth." *Nature* 390 (6655): 78-81.
- Niederberger E., Tegeder I., Vetter G., Schmidt A., Schmidt H., Eichenhofer C., Bräutigam L., Grösch S. and Geisslinger G. (2001), "Celecoxib loses its anti-inflammatory efficacy at high doses through activation of NF- $\kappa$ B." *The FASEB Journal* 15 (9): 1622-1624.
- Nishikawa K., Morrison A. and Needleman P. (1977), "Exaggerated prostaglandin biosynthesis and its influence on renal resistance in the isolated hydronephrotic rabbit kidney." *Journal of Clinical Investigation* 59 (6): 1143.
- Nunn J.F. (1996), "*Ancient Egyptian Medicine*." British Museum Press, London. ISBN: 0714109819.
- Nussmeier N.A., Whelton A.A., Brown M.T., Langford R.M., Hoefft A., Parlow J.L., Boyce S.W. and Verburg K.M. (2005), "Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery." *The New England Journal of Medicine* 352 (11): 1081-1091.
- O'Banion M.K., Winn V.D. and Young D.A. (1992), "cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89 (11): 4888-4892.
- O'Connor N., Dargan P.I. and Jones A.L. (2003), "Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs." *Qjm* 96 (11): 787-791.
- O'Sullivan M., Chilton F.H., Huggins E. and McCall C. (1992), "Lipopolysaccharide priming of alveolar macrophages for enhanced synthesis of prostanoids involves induction of a novel prostaglandin H synthase." *Journal of*

*Biological Chemistry* 267 (21): 14547-14550.

O'Rourke D. (2009), "Practical veterinary pharmacovigilance." In: *Veterinary pharmacovigilance: adverse reactions to veterinary medicinal products*. Woodward K. (Ed.), John Wiley & Sons 2009: 287-295.

Ochi H., Hara Y., Asou Y., Harada Y., Nezu Y., Yogo T., Shinomiya K. and Tagawa M. (2011), "Effects of long-term administration of carprofen on healing of a tibial osteotomy in dogs." *American Journal Of Veterinary Research* 72 (5): 634-641.

Ohki S., Ogino N., Yamamoto S. and Hayaishi O. (1979), "Prostaglandin hydroperoxidase, an integral part of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes." *Journal of Biological Chemistry* 254 (3): 829-836.

OIE (2010), International Harmonisation in the Field of Pharmacovigilance from an OIE perspective, unter: [http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/07\\_Bundesamt/Veranstaltungen/PharmakovigilanzSymposium2011\\_presentation\\_begon.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/07_Bundesamt/Veranstaltungen/PharmakovigilanzSymposium2011_presentation_begon.pdf?__blob=publicationFile) [16.02.2016].

OIE (2016), "Member Countries." unter: <http://www.oie.int/index.php?L=3&id=103> [16.02.2016].

Okazaki T., Casey M.L., Okita J.R., MacDonald P.C. and Johnston J.M. (1981), "Initiation of human parturition: XII. Biosynthesis and metabolism of prostaglandins in human fetal membranes and uterine decidua." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 139 (4): 373-381.

Oliver J.A., Sciacca R.R., Pinto J. and Cannon P.J. (1981), "Participation of the prostaglandins in the control of renal blood flow during acute reduction of cardiac output in the dog." *Journal of Clinical Investigation* 67 (1): 229.

Olyaei A.J., Whelton A., Sturmer T. and Porter G.A. (2008), "Non-steroidal anti-inflammatory drugs." In: *Clinical Nephrotoxins*. De Broe M. E., Porter G. A., Bennett W. M. and Deray G. (Eds.), Springer 2008: 425.

Oshima M., Dinchuk J.E., Kargman S.L., Oshima H., Hancock B., Kwong E., Trzaskos J.M., Evans J.F. and Taketo M.M. (1996), "Suppression of intestinal polyposis in Apc  $\Delta$ 716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2)." *Cell* 87 (5): 803-809.

Oshima M., Murai N., Kargman S., Arguello M., Luk P., Kwong E., Taketo M.M. and Evans J.F. (2001), "Chemoprevention of intestinal polyposis in the Apc $\Delta$ 716 mouse by rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor." *Cancer Research* 61 (4): 1733-1740.

Otto J.C. and Smith W.L. (1994), "The orientation of prostaglandin endoperoxide synthases-1 and-2 in the endoplasmic reticulum." *Journal of Biological Chemistry* 269 (31): 19868-19875.

Pairat M.V.R., J. (1998), "Experimental models used to investigate the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs." *Inflamm. res.* 47 (Suppl. 2): 93-101.

Pang L.Y., Argyle S.A., Kamida A., Morrison K.O. and Argyle D.J. (2014), "The

long-acting COX-2 inhibitor mavacoxib (Trocoxil) has anti-proliferative and pro-apoptotic effects on canine cancer cell lines and cancer stem cells in vitro." *BMC Veterinary Research* 10: 184.

Paracelsus (1538), "Die Dritte Defension wegen des Schreibens der neuen Rezepte." In: *Septem Defensiones, Band 2*, Darmstadt 1965: 510.

Parrett M.L., Harris R.E., Joarder F.S., Ross M.S., Clausen K.P. and Robertson F.M. (1997), "Cyclooxygenase-2 gene expression in human breast cancer." *International journal of oncology* 10 (3): 503-508.

Parton K., Balmer T., Boyle J., Whittem T. and MacHon R. (2000), "The pharmacokinetics and effects of intravenously administered carprofen and salicylate on gastrointestinal mucosa and selected biochemical measurements in healthy cats." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 23 (2): 73-80.

Pash J. and Bailey J. (1988), "Inhibition by corticosteroids of epidermal growth factor-induced recovery of cyclooxygenase after aspirin inactivation." *The FASEB Journal* 2 (10): 2613-2618.

Patel V. and Sanyal A.J. (2013), "Drug-induced steatohepatitis." *Clinics in Liver Disease* 17 (4): 533-546.

Patrignani P., Panara M.R., Greco A., Fusco O., Natoli C., Iacobelli S., Cipollone F., Ganci A., Cr  minon C. and Maclouf J. (1994), "Biochemical and pharmacological characterization of the cyclooxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthases." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 271 (3): 1705-1712.

Patrignani P., Panara M., Sciulli M., Santini G., Renda G. and Patrono C. (1997), "Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-1 and-2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs." *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society* 48 (4): 623-631.

Patrignani P., Sciulli M., Manarini S., Santini G., Cerletti C. and Evangelista V. (1999), "COX-2 is not involved in thromboxane biosynthesis by activated human platelets." *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society* 50 (4): 661-667.

Paulson S.K., Engel L., Reitz B., Bolten S., Burton E.G., Maziasz T.J., Yan B. and Schoenhard G.L. (1999), "Evidence for polymorphism in the canine metabolism of the cyclooxygenase 2 inhibitor, celecoxib." *Drug Metabolism and Disposition* 27 (10): 1133-1142.

Payne-Johnson B., Stegemann et al. (2009), "Efficacy and safety of mavacoxib in the treatment of pain and inflammation associated with degenerative joint disease in dogs." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 32 (Suppl. 1): 106-107.

Payne-Johnson M., Becskei C., Chaudhry Y. and Stegemann M.R. (2015), "Comparative efficacy and safety of mavacoxib and carprofen in the treatment of canine osteoarthritis." *Veterinary Record* 176(11): 284 (11): 284.

Pellegrino E.D. and Pellegrino A.A. (1988), "Humanism and ethics in Roman medicine: translation and commentary on a text of Scribonius Largus." *Literature and Medicine* 7: 22-38.

- Pelligand L., King J.N., Toutain P.L., Elliott J. and Lees P. (2012), "Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of robenacoxib in a feline tissue cage model of inflammation." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 35 (1): 19-32.
- Pelligand L., Suemanotham N., King J., Seewald W., Syme H., Smith K., Lees P. and Elliott J. (2015), "Effect of Cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 inhibition on furosemide-induced renal responses and isoform immunolocalization in the healthy cat kidney." *BMC Veterinary Research* 11 (1): 296.
- Penn R.G. (1979), "The state control of medicines: the first 3000 years." *British Journal of Clinical Pharmacology* 8 (4): 293-305.
- Pessayre D., Fromenty B., Berson A., Robin M.-A., Lettéron P., Moreau R. and Mansouri A. (2012), "Central role of mitochondria in drug-induced liver injury." *Drug Metabolism Reviews* 44 (1): 34-87.
- Picado C., Fernandez-Morata J.C., Juan M., Roca-Ferrer J., Fuentes M., Xaubet A. and Mullol J. (1999), "Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 160 (1): 291-296.
- Picot D., Loll P. and Garavito R. (1994), "The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1." *Nature* 367 (6460): 243.
- Pierce J.W., Read M.A., Ding H., Luscinskas F.W. and Collins T. (1996), "Salicylates inhibit I kappa B-alpha phosphorylation, endothelial-leukocyte adhesion molecule expression, and neutrophil transmigration." *The Journal of Immunology* 156 (10): 3961-3969.
- Pierzchalska M., Szabo Z., Sanak M., Soja J. and Szczeklik A. (2003), "Deficient prostaglandin E2 production by bronchial fibroblasts of asthmatic patients, with special reference to aspirin-induced asthma." *The Journal of allergy and clinical immunology* 111 (5): 1041-1048.
- Pillinger M.H., Capodici C., Rosenthal P., Kheterpal N., Hanft S., Philips M.R. and Weissmann G. (1998), "Modes of action of aspirin-like drugs: salicylates inhibit erk activation and integrin-dependent neutrophil adhesion." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (24): 14540-14545.
- Piper P. and Vane J. (1971), "The release of prostaglandins from lung and other tissues." *Annals of the New York Academy of Sciences* 180: 363-385.
- Pires I., Garcia A., Prada J. and Queiroga F. (2010), "COX-1 and COX-2 expression in canine cutaneous, oral and ocular melanocytic tumours." *Journal of comparative pathology* 143 (2): 142-149.
- Piria R. (1838), "Comptes Rendues de l'Academie des Sciences." *Paris* 6: 338.
- Pleskow W.W., Stevenson D.D., Mathison D.A., Simon R.A., Schatz M. and Zeiger R.S. (1983), "Aspirin-sensitive rhinosinusitis/asthma: spectrum of adverse reactions to aspirin." *The Journal of allergy and clinical immunology* 71 (6): 574-579.
- Pollmeier M., Toulemonde C., Fleishman C. and Hanson P.D. (2006), "Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with

osteoarthritis." *Veterinary Record* 159 (17): 547-551.

Portanova J.P., Zhang Y., Anderson G.D., Hauser S.D., Masferrer J.L., Seibert K., Gregory S.A. and Isakson P.C. (1996), "Selective neutralization of prostaglandin E2 blocks inflammation, hyperalgesia, and interleukin 6 production in vivo." *The Journal of experimental medicine* 184 (3): 883-891.

Pschyrembel Online Wörterbuch (2016), "Data Mining." unter: [https://www-pschyrembel-de.emedien.uni-muenchen.de/-q=Data+Mining&d=HFL\\_-89566&f=&v=doc](https://www-pschyrembel-de.emedien.uni-muenchen.de/-q=Data+Mining&d=HFL_-89566&f=&v=doc) [29.04.2016].

Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (2016), "Nebenwirkung." unter: <http://www.degruyter.com/view/kw/7f957bd0-b574-4c3f-9254-6508b0383841> [07.02.2016].

PubChem Compound Database (National Center for Biotechnology Information) (2016a), "CID= 208910 (Firocoxib)." unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/208910-section=Top> [01.08.2016].

PubChem Compound Database (National Center for Biotechnology Information) (2016b), "CID=6433107 (Robenacoxib)." unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6433107> [15.06.2016].

PubChem Compound Database (National Center for Biotechnology Information) (2016c), "CID=213053 (Cimicoxib)." unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/213053> [15.06.2016].

PubChem Compound Database (National Center for Biotechnology Information) (2016d), "CID= 9843089 (Mavacoxib)." unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9843089-section=Top> [01.08.2016].

Punke J.P., Speas A.L., Reynolds L.R. and Budsberg S.C. (2008), "Effects of firocoxib, meloxicam, and tepoxalin on prostanoid and leukotriene production by duodenal mucosa and other tissues of osteoarthritic dogs." *American Journal Of Veterinary Research* 69 (9): 1203-1209.

Quan N., Whiteside M. and Herkenham M. (1998), "Cyclooxygenase 2 mRNA expression in rat brain after peripheral injection of lipopolysaccharide." *Brain Res* 802 (1-2): 189-197.

Queiroga F.L., Pires I., Lobo L. and Lopes C.S. (2010), "The role of Cox-2 expression in the prognosis of dogs with malignant mammary tumours." *Research in veterinary science* 88 (3): 441-445.

Raekallio M.R., Hielm-Bjorkman A.K., Kejonen J., Salonen H.M. and Sankari S.M. (2006), "Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 228 (6): 876-880.

Rägo L. and Santoso B. (2008), "Drug Regulation: History, Present and Future." In: *Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology*, 2nd Edition. Van Boxtel C. J., Santoso B. and Edwards I. R. (Eds.), IOS Press and Uppsala Monitoring Centre 2008: 65-77.

Ramey D.R., Watson D.J., Yu C., Bolognese J.A., Curtis S.P. and Reicin A.S. (2005), "The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of

etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis." *Current Medical Research and Opinion* 21 (5): 715-722.

Rawlinson S.C., El-Haj A.J., Minter S.L., Tavares I.A., Bennett A. and Lanyon L.E. (1991), "Loading-related increases in prostaglandin production in cores of adult canine cancellous bone in vitro: A role for prostacyclin in adaptive bone remodeling?" *Journal of bone and mineral research* 6 (12): 1345-1351.

Ray W.A., Stein C.M., Daugherty J.R., Hall K., Arbogast P.G. and Griffin M.R. (2002), "COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease." *The Lancet* 360 (9339): 1071-1073.

Ray W.A., Varas-Lorenzo C., Chung C.P., Castellsague J., Murray K.T., Stein C.M., Daugherty J.R., Arbogast P.G. and García-Rodríguez L.A. (2009), "Cardiovascular risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease." *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2 (3): 155-163.

Raz A., Wyche A., Siegel N. and Needleman P. (1988), "Regulation of fibroblast cyclooxygenase synthesis by interleukin-1." *Journal of Biological Chemistry* 263 (6): 3022-3028.

Raz A., Wyche A. and Needleman P. (1989), "Temporal and pharmacological division of fibroblast cyclooxygenase expression into transcriptional and translational phases." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86 (5): 1657-1661.

Recommendation on harmonising the approach to causality assessment for adverse events to veterinary medicinal products (2013), Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/10/WC500152655.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/10/WC500152655.pdf) [03.03.2016].

Reddy B.S., Hirose Y., Lubet R., Steele V., Kelloff G., Paulson S., Seibert K. and Rao C.V. (2000), "Chemoprevention of colon cancer by specific cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, administered during different stages of carcinogenesis." *Cancer Research* 60 (2): 293-297.

Reese J., Paria B.C., Brown N., Zhao X., Morrow J.D. and Dey S.K. (2000), "Coordinated regulation of fetal and maternal prostaglandins directs successful birth and postnatal adaptation in the mouse." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97 (17): 9759-9764.

Reinold H., Ahmadi S., Depner U.B., Layh B., Heindl C., Hamza M., Pahl A., Brune K., Narumiya S. and Müller U. (2005), "Spinal inflammatory hyperalgesia is mediated by prostaglandin E receptors of the EP2 subtype." *The Journal of clinical investigation* 115 (3): 673-679.

Resta-Lenert S. and Barrett K.E. (2002), "Enteroinvasive bacteria alter barrier and transport properties of human intestinal epithelium: role of iNOS and COX-2." *Gastroenterology* 122 (4): 1070-1087.

Reuter B.K., Asfaha S., Buret A., Sharkey K.A. and Wallace J.L. (1996), "Exacerbation of inflammation-associated colonic injury in rat through inhibition of cyclooxygenase-2." *The Journal of clinical investigation* 98 (9): 2076-2085.

Reymond N., Speranza C., Gruet P., Seewald W. and King J.N. (2012),

"Robenacoxib vs. carprofen for the treatment of canine osteoarthritis; a randomized, noninferiority clinical trial." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 35 (2): 175-183.

Rheinlaender C., Weber S.C., Sarioglu N., Strauß E., Obladen M. and Koehne P. (2006), "Changing expression of cyclooxygenases and prostaglandin receptor EP4 during development of the human ductus arteriosus." *Pediatric research* 60 (3): 270-275.

Riddle J.M. (1999), "Historical data as an aid in pharmaceutical prospecting and drug safety determination." *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)* 5 (2): 195-201.

Ristimäki A., Garfinkel S., Wessendorf J., Maciag T. and Hla T. (1994), "Induction of cyclooxygenase-2 by interleukin-1 alpha. Evidence for post-transcriptional regulation." *The Journal of biological chemistry* 269 (16): 11769-11775.

Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates (06. November 2001), zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Tierarzneimittel, zuletzt geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 596/2009 vom 18. Juni 2009; Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft Nr. L 311 (2001), unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0082-20090807&qid=1455018135997&from=DE> [26.01.2016].

Rodríguez F., Llinas M.T., González J.D., Rivera J. and Salazar F.J. (2000), "Renal changes induced by a cyclooxygenase-2 inhibitor during normal and low sodium intake." *Hypertension* 36 (2): 276-281.

Rodríguez L.A.G., Williams R., Derby L.E., Dean A.D. and Jick H. (1994), "Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors." *Archives of Internal Medicine* 154 (3): 311-316.

Rodriguez L.G., Gutthann S.P., Walker A.M. and Lueck L. (1992), "The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute liver injury." *BMJ (Clinical Research ed.)* 305 (6858): 865-868.

Rossi A.C., Knapp D.E., Anello C., O'Neill R.T., Graham C.F., Mendelis P.S. and Stanley G.R. (1983), "Discovery of adverse drug reactions. A comparison of selected phase IV studies with spontaneous reporting methods." *Journal of the American Medical Association* 249 (16): 2226-2228.

Rossi V., Breviario F., Ghezzi P., Dejana E. and Mantovani A. (1985), "Prostacyclin synthesis induced in vascular cells by interleukin-1." *Science (New York, N.Y.)* 229 (4709): 174-176.

Rostom A., Goldkind L. and Laine L. (2005), "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 3 (5): 489-498.

Roush J.K., MCLAUGHLIN R.M. and RADLINSKY M.A.G. (2002), "Understanding the pathophysiology of osteoarthritis." *Veterinary medicine* 97 (2): 108-112.

Ryan W.G., Moldave K. and Carithers D. (2006), "Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: a 1,000 dog study." *Veterinary therapeutics : research in applied veterinary medicine* 7 (2): 119-126.

- Samad T.A., Moore K.A., Sapirstein A., Billet S., Allchorne A., Poole S., Bonventre J.V. and Woolf C.J. (2001), "Interleukin-1 $\beta$ -mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity." *Nature* 410 (6827): 471-475.
- Samuelsson B. (1993), "From studies of biochemical mechanism to novel biological mediators: prostaglandin endoperoxides, thromboxanes, and leukotrienes." In: *Nobel Lectures in Physiology or Medicine 1981-1990*. Lindsten J. (Ed.), World Scientific 1993:
- Sanderson R.O., Beata C., Flipo R.M., Genevois J.P., Macias C., Tacke S., Vezzoni A. and Innes J.F. (2009), "Systematic review of the management of canine osteoarthritis." *Veterinary Record* 164 (14): 418-424.
- Sano T., King J.N., Seewald W., Sakakibara N. and Okumura M. (2012), "Comparison of oral robenacoxib and ketoprofen for the treatment of acute pain and inflammation associated with musculoskeletal disorders in cats: a randomised clinical trial." *Veterinary journal (London, England : 1997)* 193 (2): 397-403.
- Satoh H., Amagase K., Ebara S., Akiba Y. and Takeuchi K. (2013), "Cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 both play an important role in the protection of the duodenal mucosa in cats." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 344 (1): 189-195.
- Sawdy R., Slater D., Fisk N., Edmonds D.K. and Bennett P. (1997), "Use of a cyclo-oxygenase type-2-selective non-steroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery." *The Lancet* 350 (9073): 265-266.
- Sayasith K., Sirois J. and Dore M. (2009), "Molecular characterization of feline COX-2 and expression in feline mammary carcinomas." *Veterinary pathology* 46 (3): 423-429.
- Schaible H.-G. and Schmidt R.F. (1988), "Time course of mechanosensitivity changes in articular afferents during a developing experimental arthritis." *Journal of neurophysiology* 60 (6): 2180-2195.
- Schmassmann A., Peskar B.M., Stettler C., Netzer P., Stroff T., Flogerzi B. and Halter F. (1998), "Effects of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastro-intestinal ulcer models in rats." *British Journal of Pharmacology* 123 (5): 795-804.
- Schmedtje J.F., Ji Y.-S., Liu W.-L., DuBois R.N. and Runge M.S. (1997), "Hypoxia induces cyclooxygenase-2 via the NF- $\kappa$ B p65 transcription factor in human vascular endothelial cells." *Journal of Biological Chemistry* 272 (1): 601-608.
- Schmid V.B., Spreng D.E., Seewald W., Jung M., Lees P. and King J.N. (2010a), "Analgesic and anti-inflammatory actions of robenacoxib in acute joint inflammation in dog." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 33 (2): 118-131.
- Schmid V.B., Seewald W., Lees P. and King J.N. (2010b), "In vitro and ex vivo inhibition of COX isoforms by robenacoxib in the cat: a comparative study." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 33 (5): 444-452.
- Schmidt B.R., Glickman N.W., DeNicola D.B., Gortari A.E.d. and Knapp D.W. (2001), "Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell



carcinoma in dogs." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218 (11): 1783-1786.

Schnitzer T.J., Burmester G.R., Mysler E., Hochberg M.C., Doherty M., Ehram E., Gitton X., Krammer G., Mellein B. and Matchaba P. (2004), "Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial." *The Lancet* 364 (9435): 665-674.

Schoen R.T. and Vender R.J. (1989), "Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage." *The American Journal of Medicine* 86 (4): 449-458.

Schwenger P., Alpert D., Skolnik E.Y. and Vilček J. (1998), "Activation of p38 mitogen-activated protein kinase by sodium salicylate leads to inhibition of tumor necrosis factor-induced I $\kappa$ B $\alpha$  phosphorylation and degradation." *Molecular and cellular biology* 18 (1): 78-84.

Secchiero P., Barbarotto E., Gonelli A., Tiribelli M., Zerbinati C., Celeghini C., Agostinelli C., Pileri S.A. and Zauli G. (2005), "Potential pathogenetic implications of cyclooxygenase-2 overexpression in B chronic lymphoid leukemia cells." *The American journal of pathology* 167 (6): 1599-1607.

Seibert K., Zhang Y., Leahy K., Hauser S., Masferrer J., Perkins W., Lee L. and Isakson P. (1994), "Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91 (25): 12013-12017.

Sellers R.S., Senese P.B. and Khan K.N. (2004), "Interspecies differences in the nephrotoxic response to cyclooxygenase inhibition." *Drug and Chemical Toxicology* 27 (2): 111-122.

Sgro C., Clinard F., Ouazir K., Chanay H., Allard C., Guilleminet C., Lenoir C., Lemoine A. and Hillon P. (2002), "Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study." *Hepatology* 36 (2): 451-455.

Shen W., Li Y., Tang Y., Cummins J. and Huard J. (2005), "NS-398, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, delays skeletal muscle healing by decreasing regeneration and promoting fibrosis." *The American journal of pathology* 167 (4): 1105-1117.

Shen W., Prisk V., Li Y., Foster W. and Huard J. (2006), "Inhibited skeletal muscle healing in cyclooxygenase-2 gene-deficient mice: the role of PGE2 and PGF2 $\alpha$ ." *Journal of applied physiology* 101 (4): 1215-1221.

Sheng H., Shao J., Dixon D.A., Williams C.S., Prescott S.M., DuBois R.N. and Beauchamp R.D. (2000), "Transforming growth factor- $\beta$ 1 enhances Ha-ras-induced expression of cyclooxygenase-2 in intestinal epithelial cells via stabilization of mRNA." *Journal of Biological Chemistry* 275 (9): 6628-6635.

Shiff S., Qiao L., Tsai L. and Rigas B. (1995), "Sulindac sulfide, an aspirin-like compound, inhibits proliferation, causes cell cycle quiescence, and induces apoptosis in HT-29 colon adenocarcinoma cells." *Journal of Clinical Investigation* 96 (1): 491.

Shiff S.J., Koutsos M.I., Qiao L. and Rigas B. (1996), "Nonsteroidal antiinflammatory drugs inhibit the proliferation of colon adenocarcinoma cells:

effects on cell cycle and apoptosis." *Experimental cell research* 222 (1): 179-188.

Shinmura K., Tang X.L., Wang Y., Xuan Y.T., Liu S.Q., Takano H., Bhatnagar A. and Bolli R. (2000), "Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (18): 10197-10202.

Shorrock C.J. and Rees W.D. (1988), "Overview of gastroduodenal mucosal protection." *Am J Med* 84 (2a): 25-34.

Sigthorsson G., Simpson R.J., Walley M., Anthony A., Foster R., Hotz-Behoftsitz C., Palizban A., Pombo J., Watts J. and Morham S.G. (2002), "COX-1 and 2, intestinal integrity, and pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in mice." *Gastroenterology* 122 (7): 1913-1923.

Silber H.E., Burgener C., Letellier I.M., Peyrou M., Jung M., King J.N., Gruet P. and Giraudel J.M. (2010), "Population pharmacokinetic analysis of blood and joint synovial fluid concentrations of robenacoxib from healthy dogs and dogs with osteoarthritis." *Pharmaceutical research* 27 (12): 2633-2645.

Silver M.J., Smith J.B., Ingerman C. and Kocsis J.J. (1973), "Arachidonic acid-induced human platelet aggregation and prostaglandin formation." *Prostaglandins* 4 (6): 863-875.

Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., Simon L.S., Pincus T., Whelton A., Makuch R., Eisen G., Agrawal N.M., Stenson W.F., Burr A.M., Zhao W.W., Kent J.D., Lefkowitz J.B., Verburg K.M. and Geis G.S. (2000), "Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study." *Journal of the American Medical Association* 284 (10): 1247-1255.

Simchowitz L., Mehta J. and Spilberg I. (1979), "Chemotactic factor-induced generation of superoxide radicals by human neutrophils." *Arthritis & Rheumatism* 22 (7): 755-763.

Simon A.M., Manigrasso M.B. and O'Connor J.P. (2002), "Cyclo-oxygenase 2 function is essential for bone fracture healing." *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 17 (6): 963-976.

Simon A.M. and O'Connor J.P. (2007), "Dose and time-dependent effects of cyclooxygenase-2 inhibition on fracture-healing." *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 89 (3): 500-511.

Simon L.S., Weaver A.L., Graham D.Y., Kivitz A.J., Lipsky P.E., Hubbard R.C., Isakson P.C., Verburg K.M., Yu S.S., Zhao W.W. and Geis G.S. (1999), "Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial." *Journal of the American Medical Association* 282 (20): 1921-1928.

Simon T. (1999), "*Erfassung und Auswertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen in ausgewählten tierärztlichen Praxen und Universitätskliniken.*" Inaugural-Dissertation, Freie Universität Berlin.

Sirois J. and Richards J.S. (1992), "Purification and characterization of a novel,

distinct isoform of prostaglandin endoperoxide synthase induced by human chorionic gonadotropin in granulosa cells of rat preovulatory follicles." *Journal of Biological Chemistry* 267 (9): 6382-6388.

Sirois J. (1994), "Induction of prostaglandin endoperoxide synthase-2 by human chorionic gonadotropin in bovine preovulatory follicles in vivo." *Endocrinology* 135 (3): 841-848.

Six H.M., J.; Anton, C.; Siedek, E.; Tena, J.K.; Stegemann, M.R. (2012), "Efficacy and safety of mavacoxib in comparison with carprofen in the treatment of pain and inflammation associated with degenerative joint disease in dogs presented as veterinary patients." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 35 Suppl. 3: 56.

Slater D.M., Dennes W.J., Campa J.S., Poston L. and Bennett P.R. (1999), "Expression of cyclo-oxygenase types-1 and-2 in human myometrium throughout pregnancy." *Molecular Human Reproduction* 5 (9): 880-884.

Slingerland L., Hazewinkel H., Meij B., Picavet P. and Voorhout G. (2011), "Cross-sectional study of the prevalence and clinical features of osteoarthritis in 100 cats." *The Veterinary Journal* 187 (3): 304-309.

Slingsby L.S. and Waterman-Pearson A.E. (2002), "Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy." *The Journal of small animal practice* 43 (7): 286-289.

Smeaton L.A., Hirst B.H., Allen A. and Garner A. (1983), "Gastric and duodenal HCO<sub>3</sub>-transport in vivo: influence of prostaglandins." *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 245 (6): G751-G759.

Smith G., Coleman R.A. and McGrath J.C. (1994), "Characterization of dilator prostanoid receptors in the fetal rabbit ductus arteriosus." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 271 (1): 390-396.

Smith G.C. (1998), "The pharmacology of the ductus arteriosus." *Pharmacological reviews* 50 (1): 35-58.

Smith J.B. and Willis A.L. (1971), "Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets." *Nature: New Biology* 231 (25): 235-237.

Smith W.L. (1986), "Prostaglandin biosynthesis and its compartmentation in vascular smooth muscle and endothelial cells." *Annual Review of Physiology* 48 (1): 251-262.

Smith W.L. (1989), "The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action." *Biochemical Journal* 259 (2): 315.

Smith W.L., Marnett L.J. and DeWitt D.L. (1991), "Prostaglandin and thromboxane biosynthesis." *Pharmacology & therapeutics* 49 (3): 153-179.

Smith W.L., DeWitt D.L. and Garavito R.M. (2000), "Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology." *Annual Review of Biochemistry* 69: 145-182.

Smith W.L. and Langenbach R. (2001), "Why there are two cyclooxygenase isozymes." *The Journal of clinical investigation* 107 (12): 1491-1495.

Soll A.H., Weinstein W.M., Kurata J. and McCarthy D. (1991), "Nonsteroidal

anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease." *Annals of Internal Medicine* 114 (4): 307-319.

Solomon L.M., Juhlin L. and Kirschenbaum M.B. (1968), "Prostaglandin on cutaneous vasculature." *The Journal of investigative dermatology* 51 (4): 280-282.

Solomon S.D., Pfeffer M.A., McMurray J.J., Fowler R., Finn P., Levin B., Eagle C., Hawk E., Lechuga M., Zauber A.G., Bertagnolli M.M., Arber N. and Wittes J. (2006), "Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas." *Circulation* 114 (10): 1028-1035.

Somasundaram S., Hayllar H., Rafi S., Wrigglesworth J., Macpherson A. and Bjarnason I. (1995), "Review: the biochemical basis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract: a review and a hypothesis." *Scandinavian journal of gastroenterology* 30 (4): 289-299.

Somasundaram S., Rafi S., Hayllar J., Sigthorsson G., Jacob M., Price A., Macpherson A., Mahmud T., Scott D. and Wrigglesworth J. (1997), "Mitochondrial damage: a possible mechanism of the "topical" phase of NSAID induced injury to the rat intestine." *Gut* 41 (3): 344-353.

Sood R. (2013), "Evaluation of COX-2 Expression in Canine Mammary Tumors and Its Relation to NSAID Therapy", Dissertation. Veterinärmedizinische Universität Budapest

Sorenmo K., Goldschmidt M., Shofer F., Goldkamp C. and Ferracone J. (2004), "Evaluation of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 expression and the effect of cyclooxygenase inhibitors in canine prostatic carcinoma." *Veterinary and Comparative Oncology* 2 (1): 13-23.

Soslow R.A., Dannenberg A.J., Rush D., Woerner B., Khan K.N., Masferrer J. and Koki A.T. (2000), "COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors." *Cancer* 89 (12): 2637-2645.

Souza C.H.d.M., Toledo-Piza E., Amorin R., Barboza A. and Tobias K.M. (2009), "Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment." *The Canadian Veterinary Journal* 50 (5): 506.

Sparkes A.H., Heiene R., Lascelles B.D., Malik R., Sampietro L.R., Robertson S., Scherk M. and Taylor P. (2010), "ISFM and AAFP consensus guidelines: long-term use of NSAIDs in cats." *Journal of feline medicine and surgery* 12 (7): 521-538.

Staerckel P. and Horsmans Y. (1998), "Meloxicam-induced liver toxicity." *Acta Gastro-Enterologica Belgica* 62 (2): 255-256.

Stanton M.E. and Bright R.M. (1989), "Gastroduodenal ulceration in dogs." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 3 (4): 238-244.

Steagall P.V., Mantovani F.B., Ferreira T.H., Salcedo E.S., Moutinho F.Q. and Luna S.P. (2007), "Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs." *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics* 30 (3): 218-223.

Stevenson D.D., Sanchez-Borges M. and Szczeklik A. (2001), "Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase

enzymes." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma & Immunology* 87 (3): 177-180.

Stevenson D.D. and Simon R.A. (2001), "Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma." *The Journal of allergy and clinical immunology* 108 (1): 47-51.

Stika C.S., Gross G.A., Leguizamon G., Gerber S., Levy R., Mathur A., Bernhard L.M., Nelson D.M. and Sadovsky Y. (2002), "A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 187 (3): 653-660.

Stitt J. (1985), "Evidence for the involvement of the organum vasculosum laminae terminalis in the febrile response of rabbits and rats." *The Journal of physiology* 368: 501.

Stock J.L., Shinjo K., Burkhardt J., Roach M., Taniguchi K., Ishikawa T., Kim H.-S., Flannery P.J., Coffman T.M. and McNeish J.D. (2001), "The prostaglandin E 2 EP1 receptor mediates pain perception and regulates blood pressure." *The Journal of clinical investigation* 107 (3): 325-331.

Streppa H.K., Jones C.J. and Budsberg S.C. (2002), "Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood." *American Journal Of Veterinary Research* 63 (1): 91-94.

Sugimoto Y., Yamasaki A., Segi E., Tsuboi K., Aze Y., Nishimura T., Oida H., Yoshida N., Tanaka T. and Katsuyama M. (1997), "Failure of parturition in mice lacking the prostaglandin F receptor." *Science (New York, N.Y.)* 277 (5326): 681-683.

Sugimoto Y., Narumiya S. and Ichikawa A. (2000), "Distribution and function of prostanoid receptors: studies from knockout mice." *Progress in lipid research* 39 (4): 289-314.

Surdyk K.K., Sloan D.L. and Brown S.A. (2012), "Renal effects of carprofen and etodolac in euvoletic and volume-depleted dogs." *American Journal Of Veterinary Research* 73 (9): 1485-1490.

Svensson C.I. and Yaksh T.L. (2002), "The spinal phospholipase-cyclooxygenase-prostanoid cascade in nociceptive processing." *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 42: 553-583.

Szczeklik A., Gryglewski R.J. and Czerniawska-Mysik G. (1975), "Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients." *British Medical Journal* 1 (5949): 67-69.

Szczeklik A. and Stevenson D.D. (1999), "Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 104 (1): 5-13.

Szczeklik A., Nizankowska E., Bochenek G., Nagraba K., Mejza F. and Swierczynska M. (2001), "Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma." *Clinical & Experimental Allergy* 31 (2): 219-225.

Takahashi S., Shigeta J.-I., Inoue H., Tanabe T. and Okabe S. (1998), "Localization of cyclooxygenase-2 and regulation of its mRNA expression in gastric ulcers in rats." *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver*

*Physiology* 275 (5): G1137-G1145.

Takahashi T., Morrow J.D., Wang H. and Dey S.K. (2006), "Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 directs oocyte maturation by differentially influencing multiple signaling pathways." *Journal of Biological Chemistry* 281 (48): 37117-37129.

Takahashi Y., Roman C., Chemtob S., Mary M.T., Lin E., Heymann M.A. and Clyman R.I. (2000), "Cyclooxygenase-2 inhibitors constrict the fetal lamb ductus arteriosus both in vitro and in vivo." *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 278 (6): R1496-R1505.

Takeuchi K., Ukawa H., Kato S., Furukawa O., Araki H., Sugimoto Y., Ichikawa A., Ushikubi F. and Narumiya S. (1999), "Impaired duodenal bicarbonate secretion and mucosal integrity in mice lacking prostaglandin E-receptor subtype EP 3." *Gastroenterology* 117 (5): 1128-1135.

Takeuchi K., Tanaka A., Kato S., Amagase K. and Satoh H. (2010), "Roles of COX inhibition in pathogenesis of NSAID-induced small intestinal damage." *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 411 (7-8): 459-466.

Tanaka A., Araki H., Komoike Y., Hase S. and Takeuchi K. (2001), "Inhibition of both COX-1 and COX-2 is required for development of gastric damage in response to nonsteroidal antiinflammatory drugs." *Journal of Physiology-Paris* 95 (1): 21-27.

Tanaka A., Hase S., Miyazawa T. and Takeuchi K. (2002), "Up-regulation of cyclooxygenase-2 by inhibition of cyclooxygenase-1: a key to nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal damage." *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 300 (3): 754-761.

Tateson J., Moncada S. and Vane J. (1977), "Effects of prostacyclin (PGX) on cyclic AMP concentrations in human platelets." *Prostaglandins* 13 (3): 389-397.

Taylor P., Delatour P., Landont F., Deal C., Pickett C., Aliabadi F.S., Foot R. and Lees P. (1996), "Pharmacodynamics and enantioselective pharmacokinetics of carprofen in the cat." *Research in veterinary science* 60 (2): 144-151.

Tegeder I., Niederberger E., Israr E., Gühring H., Brune K., Euchenhofer C., Grösch S. and Geisslinger G. (2001), "Inhibition of NF- $\kappa$ B and AP-1 activation by R- and S-flurbiprofen." *The FASEB Journal* 15 (1): 2-4.

Tibble J., Sigthorsson G., Foster R. and Bjarnason I. (2000), "Comparison of the intestinal toxicity of celecoxib, a selective COX-2 inhibitor, and indomethacin in the experimental rat." *Scandinavian journal of gastroenterology* 35 (8): 802-807.

Tominaga M., Caterina M.J., Malmberg A.B., Rosen T.A., Gilbert H., Skinner K., Raumann B.E., Basbaum A.I. and Julius D. (1998), "The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli." *Neuron* 21 (3): 531-543.

Topper J.N., Cai J., Falb D. and Gimbrone M.A., Jr. (1996), "Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93 (19): 10417-10422.

- Trautman M., Edwin S., Collmer D., Dudley D., Simmons D. and Mitchell M. (1996), "Prostaglandin H synthase-2 in human gestational tissues: regulation in amnion." *Placenta* 17 (4): 239-245.
- Traynor T.R., Smart A., Briggs J.P. and Schnermann J. (1999), "Inhibition of macula densa-stimulated renin secretion by pharmacological blockade of cyclooxygenase-2." *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 277 (5): F706-F710.
- Trebino C.E., Stock J.L., Gibbons C.P., Naiman B.M., Wachtmann T.S., Umland J.P., Pandher K., Lapointe J.-M., Saha S. and Roach M.L. (2003), "Impaired inflammatory and pain responses in mice lacking an inducible prostaglandin E synthase." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100 (15): 9044-9049.
- Tsafiri A., Koch Y. and Lindner H. (1973), "Ovulation rate and serum LH levels in rats treated with indomethacin or prostaglandin E 2." *Prostaglandins* 3 (4): 461-467.
- Tseng W.W., Deganutti A., Chen M.N., Saxton R.E. and Liu C.D. (2002), "Selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib (Vioxx) induces expression of cell cycle arrest genes and slows tumor growth in human pancreatic cancer." *Journal of gastrointestinal surgery* 6 (6): 838-844.
- Tsuji M. and DuBois R.N. (1995), "Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2." *Cell* 83 (3): 493-501.
- Tsuji M., Kawano S., Tsuji S., Sawaoka H., Hori M. and DuBois R.N. (1998), "Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells." *Cell* 93 (5): 705-716.
- Tucker O.N., Dannenberg A.J., Yang E.K., Zhang F., Teng L., Daly J.M., Soslow R.A., Masferrer J.L., Woerner B.M. and Koki A.T. (1999), "Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer." *Cancer Research* 59 (5): 987-990.
- Tyers M. and Haywood H. (1978), "Effects of prostaglandins on peripheral nociceptors in acute inflammation." *Agents and Actions. Supplements* (6): 65-78.
- Ushikubi F., Segi E., Sugimoto Y., Murata T., Matsuoka T., Kobayashi T., Hizaki H., Tuboi K., Katsuyama M., Ichikawa A., Tanaka T., Yoshida N. and Narumiya S. (1998), "Impaired febrile response in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP3." *Nature* 395 (6699): 281-284.
- Vally H., Taylor M. and Thompson P. (2002), "The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients." *Thorax* 57 (7): 569-574.
- van der Heijden B.J., Carlus C., Narcy F., Bavoux F., Delezoide A.-L. and Gubler M.-C. (1994), "Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 171 (3): 617-623.
- Van der Ouderaa F., Buytenhek M., Nugteren D. and Van Dorp D. (1977), "Purification and characterisation of prostaglandin endoperoxide synthetase from sheep vesicular glands." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism* 487 (2): 315-331.

Van Overmeire B., Smets K., Lecoutere D., Van de Broek H., Weyler J., De Groote K. and Langhendries J.-P. (2000), "A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus." *New England Journal of Medicine* 343 (10): 674-681.

Van Overmeire B. and Chemtob S. (2005), "The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus." *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 10 (2): 177-184.

Vane J.R. (1971), "Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs." *Nature New Biology* 231 (25): 232-235.

Vane J.R., Flower R.J. and Botting R.M. (1990), "History of aspirin and its mechanism of action." *Stroke; a journal of cerebral circulation* 21 (12 Suppl): Iv12-23.

Vane J.R., Mitchell J.A., Appleton I., Tomlinson A., Bishop-Bailey D., Croxtall J. and Willoughby D.A. (1994), "Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric-oxide synthase in inflammation." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91 (6): 2046-2050.

Vane J.R. and Botting R.M. (1998), "Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs." *Am J Med* 104 (3a): 2S-8S; discussion 21S-22S.

Varvarigou A., Bardin C.L., Beharry K., Chemtob S., Papageorgiou A. and Aranda J.V. (1996), "Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants." *Journal of the American Medical Association* 275 (7): 539-544.

Veersema D., De Jong P. and Van Wijck J. (1983), "Indomethacin and the fetal renal nonfunction syndrome." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 16 (2): 113-121.

Veiga A.P., Duarte I.D., Avila M.N., da Motta P.G., Tatsuo M.A. and Francischi J.N. (2004), "Prevention by celecoxib of secondary hyperalgesia induced by formalin in rats." *Life sciences* 75 (23): 2807-2817.

Venning G.R. (1983), "Identification of adverse reactions to new drugs. II (continued): How were 18 important adverse reactions discovered and with what delays?" *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 286 (6362): 365-368.

Vermillion S.T., Scardo J.A., Lashus A.G. and Wiles H.B. (1997), "The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 177 (2): 256-261.

Verpillat P. and Toumi M. (2007), "Periodic Safety Update Reports." In: *PHARMACOVIGILANCE*, 2nd Edition. Mann R. and Andrews E. (Eds.), John Wiley & Sons 2007: pp. 63-74.

Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan) nach § 63 des Arzneimittelgesetzes (AMG) (9. Februar 2005), in der Fassung der Bekanntmachung vom 11. Dezember 1998 (BGBl. I S. 3586), zuletzt geändert durch Artikel 23 des Gesetzes vom 14. November 2003 (BGBl. I S. 2190), unter: [http://www.verwaltungsvorschriften-im-internet.de/bsvwvbund\\_09022005\\_111436241.htm](http://www.verwaltungsvorschriften-im-internet.de/bsvwvbund_09022005_111436241.htm) [16.02.2016].



VICH GL24 (2007), Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products: Management of Adverse Event Reports, VICH Steering Committee, unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500005057.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500005057.pdf) [10.01.2016].

VICH GL29 (2006), Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products: Management of Periodic Summary Update Reports (PSUs), VICH Steering Committee, unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500005070.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500005070.pdf) [10.01.2016].

VICH GL30 (2010), Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products: Controlled list of terms, VICH Steering Committee, unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500005066.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500005066.pdf) [10.01.2016].

VICH GL35 (2013), Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products: Electronic standards for transfer of data, VICH Steering Committee, unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/03/WC500140353.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140353.pdf) [10.01.2016].

VICH GL42 (2010), Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products: Data elements for submission of adverse event reports (AERs), VICH Steering Committee, unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500005060.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500005060.pdf) [10.01.2016].

Victor N. (1990), "Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln." *Deutsches Ärzteblatt* 87 (13): A1008-1019.

Vilar J.M.M., M.; Santana, A.; Batista, M.; Miró, F.; Spinella, G. (2013), "Long-Term Valuation of Oral Mavacoxib in Osteoarthrotic Dogs Using Force Platform Analysis." *Pak Vet J* 33 (2): 229-233.

Virchow R. (1864), *"Die krankhaften Geschwülste; dreissig Vorlesungen: gehalten während des Wintersemesters 1862-1863 an der Universität zu Berlin."* Hirschwald.

Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates (31. März 2004), zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, Amtsblatt Nr. L 136 vom 30.04.2004, S. 0001 - 0033, unter: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1455109762024&uri=CELEX:32004R0726> [13.01.2016].

Voilley N., de Weille J., Mamet J. and Lazdunski M. (2001), "Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors." *The Journal of neuroscience* 21 (20): 8026-8033.

Volume 9B of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union (2011), Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Veterinary Use, European Commission, unter: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/vol\\_9b\\_2011-10.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/vol_9b_2011-10.pdf) [19.01.2016].

Voyer L.E., Drut R. and Méndez J.H. (1994), "Fetal renal maldevelopment with

oligohydramnios following maternal use of piroxicam." *Pediatric Nephrology* 8 (5): 592-594.

Walker L., Whorton A., Smigel M., France R. and Frolich J. (1978), "Antidiuretic hormone increases renal prostaglandin synthesis in vivo." *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 235 (3): F180-F185.

Wallace J.L., McKnight W., Reuter B.K. and Vergnolle N. (2000), "NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2." *Gastroenterology* 119 (3): 706-714.

Wallace M., Zawie D. and Garvey M. (1990), "Gastric ulceration in the dog secondary to the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs." *Journal of the American Animal Hospital Association* 26 (5): 467-472.

Walton M.B., Cowderoy E.C., Wustefeld-Janssens B., Lascelles B.D. and Innes J.F. (2014), "Mavacoxib and meloxicam for canine osteoarthritis: a randomised clinical comparator trial." *Veterinary Record* 175 (11): 280.

Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I., Bukasa A., Mitchell J.A. and Vane J.R. (1999), "Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (13): 7563-7568.

Watmough N., Bindoff L., Birch-Machin M., Jackson S., Bartlett K., Ragan C., Poulton J., Gardiner R., Sherratt H. and Turnbull D. (1990), "Impaired mitochondrial beta-oxidation in a patient with an abnormality of the respiratory chain. Studies in skeletal muscle mitochondria." *Journal of Clinical Investigation* 85 (1): 177.

Watson D.R., T. (2001), "Higher incidence of thromboembolic events among patients with rheumatoid arthritis vs. osteoarthritis, and vs. no arthritis, in the general practice research database (GPRD)." *Presented at EULAR 2001, European Congress of Rheumatology*.

Wax M.K., Reh D.D. and Levack M.M. (2007), "Effect of celecoxib on fasciocutaneous flap survival and revascularization." *Archives of Facial Plastic Surgery* 9 (2): 120-124.

Wedel K. and Wilke A. (2008), "Pharmakovigilanz im BVL – Risikomanagement am Beispiel der Permethrin-Intoxikation von Katzen." *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit* 3: 449-454.

Wedel K. (2014), "Trotz Verschreibungspflicht: Anstieg der Permethrinintoxikationen bei Katzen." *Deutsches Tierärzteblatt* 7: 950-952.

Weisman S.M., Felsen D. and Vaughan E.D. (1986), "The effect of sodium intake on renal prostaglandin production." *Experimental Biology and Medicine* 181 (3): 357-363.

Whelton A. and Hamilton C.W. (1991), "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function." *The Journal of Clinical Pharmacology* 31 (7): 588-598.

Whelton A. (1999), "Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications." *The American Journal of*

*Medicine* 106 (5): 13S-24S.

Whittle B. (1977), "Mechanisms underlying gastric mucosal damage induced by Indomethacin and bile-salts, and the actions of prostaglandins." *British Journal of Pharmacology* 60 (3): 455-460.

Whittle B., Higgs G., Eakins K., Moncada S. and Vane J. (1980), "Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa." *Nature* 284 (271-273).

Whittle B.J., Hansen D. and Salmon J.A. (1985), "Gastric ulcer formation and cyclo-oxygenase inhibition in cat antrum follows parenteral administration of aspirin but not salicylate." *European journal of pharmacology* 116 (1): 153-157.

WHO (1972), "World Health Organization Technical Report Series No. 498", unter: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40968/1/WHO\\_TRS\\_498.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40968/1/WHO_TRS_498.pdf) [09.02.2016].

WHO (2002), "The IMPORTANCE of PHARMACOVIGILANCE - Safety Monitoring of medicinal products", unter: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/> [10.02.2016].

WHO (2016), "Pharmacovigilance." unter: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/) [15.02.2016].

Wilkins M.R., Kendall M.J. and Wade O.L. (1985), "William Withering and digitalis, 1785 to 1985." *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 290 (6461): 7-8.

Williams C.S., Smalley W. and DuBois R.N. (1997), "Aspirin use and potential mechanisms for colorectal cancer prevention." *Journal of Clinical Investigation* 100 (6): 1325.

Willingale H., Gardiner N., McLymont N., Giblett S. and Grubb B. (1997), "Prostanoids synthesized by cyclo-oxygenase isoforms in rat spinal cord and their contribution to the development of neuronal hyperexcitability." *British Journal of Pharmacology* 122 (8): 1593-1604.

Willis Jr. W. (1985), "The Pain System. The Neural Basis of Nociceptive Transmission in the Mammalian Nervous System." Karger, ISBN: 0255-3910.

Wilson J.E., Chandrasekharan N.V., Westover K.D., Eager K.B. and Simmons D.L. (2004), "Determination of expression of cyclooxygenase-1 and -2 isozymes in canine tissues and their differential sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs." *American Journal Of Veterinary Research* 65 (6): 810-818.

Winkelmayer W.C., Waikar S.S., Mogun H. and Solomon D.H. (2008), "Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury." *The American Journal of Medicine* 121 (12): 1092-1098.

Woessner K.M., Simon R.A. and Stevenson D.D. (2002), "The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma." *Arthritis & Rheumatism* 46 (8): 2201-2206.

Wolfe M.M., Lichtenstein D.R. and Singh G. (1999), "Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs." *The New England Journal of Medicine* 340 (24): 1888-1899.

- Wolfesberger B., Walter I., Hoelzl C., Thalhammer J.G. and Egerbacher M. (2006), "Antineoplastic effect of the cyclooxygenase inhibitor meloxicam on canine osteosarcoma cells." *Research in veterinary science* 80 (3): 308-316.
- Wong E., Bayly C., Waterman H.L., Riendeau D. and Mancini J.A. (1997), "Conversion of prostaglandin G/H synthase-1 into an enzyme sensitive to PGHS-2-selective inhibitors by a double His513→ Arg and Ile523→ Val mutation." *Journal of Biological Chemistry* 272 (14): 9280-9286.
- Wong S.C., Fukuchi M., Melnyk P., Rodger I. and Giaid A. (1998), "Induction of cyclooxygenase-2 and activation of nuclear factor-κB in myocardium of patients with congestive heart failure." *Circulation* 98 (2): 100-103.
- Wong W.Y., DeWitt D.L., Smith W.L. and Richards J.S. (1989), "Rapid induction of prostaglandin endoperoxide synthase in rat preovulatory follicles by luteinizing hormone and cAMP is blocked by inhibitors of transcription and translation." *Molecular Endocrinology* 3 (11): 1714-1723.
- Woodward K. (2009a), "Veterinary pharmacovigilance in the European Union." In: *Veterinary pharmacovigilance: adverse reactions to veterinary medicinal products*. Woodward K. (Ed.), John Wiley & Sons 2009a: 19.
- Woodward K. (2009b), "Quantitative aspects of veterinary pharmacovigilance." In: *Veterinary pharmacovigilance: adverse reactions to veterinary medicinal products*. Woodward K. (Ed.), John Wiley & Sons 2009b: 659-672.
- Wooten J.G., Blikslager A.T., Ryan K.A., Marks S.L., Mac Law J. and Lascelles B.D.X. (2008), "Cyclooxygenase expression and prostanoid production in pyloric and duodenal mucosae in dogs after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs." *American Journal Of Veterinary Research* 69 (4): 457-464.
- Wooten J.G., Blikslager A.T., Marks S.L., Law J.M., Graeber E.C. and Lascelles B.D. (2009), "Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varied cyclooxygenase-2 selectivity on cyclooxygenase protein and prostanoid concentrations in pyloric and duodenal mucosa of dogs." *American Journal Of Veterinary Research* 70 (10): 1243-1249.
- Wooten J.G., Lascelles B.D., Cook V.L., Law J.M. and Blikslager A.T. (2010), "Evaluation of the relationship between lesions in the gastroduodenal region and cyclooxygenase expression in clinically normal dogs." *American Journal Of Veterinary Research* 71 (6): 630-635.
- Wun T., McKnight H. and Tuscano J.M. (2004), "Increased cyclooxygenase-2 (COX-2): a potential role in the pathogenesis of lymphoma." *Leukemia research* 28 (2): 179-190.
- Xiao C.-Y., Hara A., Yuhki K.-i., Fujino T., Ma H., Okada Y., Takahata O., Yamada T., Murata T. and Narumiya S. (2001), "Roles of Prostaglandin I<sub>2</sub> and Thromboxane A<sub>2</sub> in Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury A Study Using Mice Lacking Their Respective Receptors." *Circulation* 104 (18): 2210-2215.
- Xie W.L., Chipman J.G., Robertson D.L., Erikson R.L. and Simmons D.L. (1991), "Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88 (7): 2692-2696.
- Xuan Y.-T., Guo Y., Zhu Y., Han H., Langenbach R., Dawn B. and Bolli R.

- (2003), "Mechanism of cyclooxygenase-2 upregulation in late preconditioning." *Journal of molecular and cellular cardiology* 35 (5): 525-537.
- Yang T., Singh I., Pham H., Sun D., Smart A., Schnermann J.B. and Briggs J.P. (1998), "Regulation of cyclooxygenase expression in the kidney by dietary salt intake." *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 274 (3): F481-F489.
- Yang T., Schnermann J.B. and Briggs J.P. (1999), "Regulation of cyclooxygenase-2 expression in renal medulla by tonicity in vivo and in vitro." *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 277 (1): F1-F9.
- Yano A., Higuchi S., Tsuneyama K., Fukami T., Nakajima M. and Yokoi T. (2012), "Involvement of immune-related factors in diclofenac-induced acute liver injury in mice." *Toxicology* 293 (1): 107-114.
- Yin M.-J., Yamamoto Y. and Gaynor R.B. (1998), "The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I $\kappa$ B kinase- $\beta$ ." *Nature* 396 (6706): 77-80.
- Yu Y., Fan J., Hui Y., Rouzer C.A., Marnett L.J., Klein-Szanto A.J., FitzGerald G.A. and Funk C.D. (2007), "Targeted cyclooxygenase gene (ptgs) exchange reveals discriminant isoform functionality." *The Journal of biological chemistry* 282 (2): 1498-1506.
- Zewde T. and Mattson D.L. (2004), "Inhibition of cyclooxygenase-2 in the rat renal medulla leads to sodium-sensitive hypertension." *Hypertension* 44 (4): 424-428.
- Zhang X., Schwarz E.M., Young D.A., Puzas J.E., Rosier R.N. and O'Keefe R.J. (2002), "Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair." *The Journal of clinical investigation* 109 (11): 1405-1415.
- Zhang Y., Shaffer A., Portanova J., Seibert K. and Isakson P.C. (1997), "Inhibition of cyclooxygenase-2 rapidly reverses inflammatory hyperalgesia and prostaglandin E2 production." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 283 (3): 1069-1075.
- Zidar N., Odar K., Glavac D., Jerse M., Zupanc T. and Stajer D. (2009), "Cyclooxygenase in normal human tissues--is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform?" *Journal of cellular and molecular medicine* 13 (9b): 3753-3763.
- Zimmermann K.C., Sarbia M., Schrör K. and Weber A.-A. (1998), "Constitutive cyclooxygenase-2 expression in healthy human and rabbit gastric mucosa." *Molecular Pharmacology* 54 (3): 536-540.

## IX. ANHANG

### 1. Fragebogen zur Datenerhebung in der Studienpopulation „Klinik“

#### FRAGEBOGEN

&lt;Nr.&gt;

*Vielen Dank für Ihre Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie!**Alle Angaben sind selbstverständlich freiwillig. Ihre Daten werden streng vertraulich behandelt und nur zu statistischen Zwecken verwendet.*

#### Patient, Behandlungszeitraum

1. «Spezies», «Name», «Zeitraum»

#### Medikament

2. Präparat: «Präparat»

3. Wie lange wurde das Medikament angewendet?

\_\_\_\_\_ ☐ Tage ☐ Wochen ☐ Monate

☐ einmalige Anwendung

4. Dosierung: \_\_\_\_\_ Tablette/n ☐ je Tag ☐ alle \_\_\_\_\_ Tage

5. Wann wurde das Medikament eingegeben?

☐ unabhängig von der Fütterung

☐ mit dem Futter bzw. kurz davor oder danach

6. Aus welchem Grund (Symptome/Erkrankung) wurde das Medikament angewendet?

\_\_\_\_\_

#### Sonstige Angaben

7. Sind bei Ihrem Tier weitere akute/chronische Erkrankungen oder Allergien/ Unverträglichkeiten bekannt?

☐ Nein

☐ Ja, folgende: \_\_\_\_\_

8. Nahm Ihr Tier zu diesem Zeitpunkt weitere Medikamente ein?

☐ Nein

☐ Ja, folgende: \_\_\_\_\_

9. Erhielt Ihr Tier eine spezielle Ernährung oder Nahrungsergänzungsmittel?

☐ Nein

☐ Ja, folgende: \_\_\_\_\_

10. Sind bei Ihrem Tier unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgetreten, die Sie auf die Einnahme des Medikamentes zurückführen?

☐ Nein

☐ Ja (bitte auf Blatt 2 nähere Informationen ergänzen)

Zusätzlich bei Injektionen: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bezogen auf die Injektionsstelle:

☐ keine

☐ Schmerzen

☐ Schwellung

☐ Haarausfall

☐ andere: \_\_\_\_\_

## 11. Wie zufrieden sind Sie mit der schmerzstillenden Wirkung des Arzneimittels?

*Anhaltspunkte zur Beurteilung der Schmerzhaftigkeit Ihres Tieres sind beispielsweise: Lautäußerungen, Abweichungen vom normalen Verhalten (träge/unruhig/aggressiv), abnorme Körperhaltung (z. B. gesenkter Kopf-Hals-Bereich), schnelle Atmung, vermehrtes Hecheln, Schonen der betroffenen Gliedmaße.*

- ☐ Gar nicht zufrieden   
 ☐ weniger zufrieden   
 ☐ Mittel-mäßig zufrieden   
 ☐ zufrieden   
 ☐ sehr zufrieden

**Fragen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen.** Sollten bei Ihrem Tier keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgetreten sein, bitte bei Frage 15 fortfahren.

## 12. Was haben Sie nach Auftreten der Symptome unternommen? (Mehrfachnennung möglich)

- ☐ nichts  
☐ Dosisreduktion (auf: \_\_\_\_\_)  
☐ Medikament abgesetzt (für \_\_\_\_\_ Tage / Wochen / immer)  
☐ Umstellung der Ernährung (spezielles Diätfutter)  
☐ selbst behandelt (mit: \_\_\_\_\_)  
☐ Tierarzt aufgesucht  
 Falls Ihnen die Diagnose und Behandlung bekannt ist, bitte angeben: \_\_\_\_\_  
☐ Sonstiges: \_\_\_\_\_

## 13. Waren diese Maßnahmen erfolgreich?

- ☐ Ja    ☐ Nein

## 14. War Ihr Tier während des Auftretens der Beschwerden zusätzlichen Belastungen/ Umständen ausgesetzt?

- ☐ Stress / starke körperliche Aktivität  
☐ Sonstiges: \_\_\_\_\_  
☐ Nein

## 15. Wurde vor, während und/oder nach der Anwendung des Medikaments die Gesundheit der Organe durch ein Blutbild überwacht?

- ☐ Ja    ☐ Nein

## 16. Falls ja, verschlechterten sich einer oder mehrere dieser Werte während der Anwendung des Medikaments?

- ☐ Ja    ☐ Nein

## 17. Ich bin damit einverstanden, bei Rückfragen von Frau Nadine Fritzenschaft telefonisch (oder auf Wunsch per E-Mail) kontaktiert zu werden.

- ☐ Ja,  
 Telefon/ E-Mail: \_\_\_\_\_  
☐ Nein

**BLATT 2 - Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

eNfs

**Bitte nur ausfüllen, wenn Ihnen unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgefallen sind, die Sie auf die Einnahme des Medikamentes zurückführen.**

Mögliche Nebenwirkungen (laut Packungsbeilage) sind beispielsweise: Erbrechen, Durchfall, reduzierter Appetit, Gewichtsverlust, Lethargie, Blut im Kot, wunde Stellen am/im Maul, vermehrter Speichelfluss, Anschwellen der Lippen/Zunge, Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung, Magenbeschwür/-blutungen. Neben diesen bereits bekannten Nebenwirkungen, kann es jedoch auch zu anderen, bislang unbekannten Nebenwirkungen kommen.

Falls die Beschwerden über einen längeren Zeitraum bestanden, bitte das Datum des ersten Auftretens angeben. Sollte der Platz nicht ausreichen, bitte die Rückseite verwenden.

Symptom	Stärke der Symptome mild    mittel    stark	Auftreten am Tag/Monat/Jahr ____/____/____	Zeit bis zum Auftreten der Beschwerden nach Anwendung des Medikaments (in etwa)	Wie oft wurde das Medikament angewendet bis die Beschwerden zum ersten Mal auftraten?	Wie lange hielten die Symptome an?	Bei längerer Anwendung des Medikaments: Traten die Beschwerden wiederholt auf?	Falls Sie Frage zuvor mit „Ja“ beantwortet haben: Waren die Beschwerden nach jedem Auftreten...
	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	____/____/____	<input type="checkbox"/> Sek. <input type="checkbox"/> Min. <input type="checkbox"/> Std. <input type="checkbox"/> Tage	<input type="checkbox"/> erstes Mal <input type="checkbox"/> ____ Mal	<input type="checkbox"/> Min. <input type="checkbox"/> Std. <input type="checkbox"/> Tage <input type="checkbox"/> Dauerhaft	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, jedes Mal <input type="checkbox"/> Ja, aber nicht jedes Mal. Etwa jedes ____ Mal	<input type="checkbox"/> gleich stark <input type="checkbox"/> nahmen ab <input type="checkbox"/> wurden stärker
	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	____/____/____	<input type="checkbox"/> Sek. <input type="checkbox"/> Min. <input type="checkbox"/> Std. <input type="checkbox"/> Tage	<input type="checkbox"/> erstes Mal <input type="checkbox"/> ____ Mal	<input type="checkbox"/> Min. <input type="checkbox"/> Std. <input type="checkbox"/> Tage <input type="checkbox"/> Dauerhaft	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, jedes Mal <input type="checkbox"/> Ja, aber nicht jedes Mal. Etwa jedes ____ Mal	<input type="checkbox"/> gleich stark <input type="checkbox"/> nahmen ab <input type="checkbox"/> wurden stärker
	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	____/____/____	<input type="checkbox"/> Sek. <input type="checkbox"/> Min. <input type="checkbox"/> Std. <input type="checkbox"/> Tage	<input type="checkbox"/> erstes Mal <input type="checkbox"/> ____ Mal	<input type="checkbox"/> Min. <input type="checkbox"/> Std. <input type="checkbox"/> Tage <input type="checkbox"/> Dauerhaft	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, jedes Mal <input type="checkbox"/> Ja, aber nicht jedes Mal. Etwa jedes ____ Mal	<input type="checkbox"/> gleich stark <input type="checkbox"/> nahmen ab <input type="checkbox"/> wurden stärker
	<input type="checkbox"/> mild <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark	____/____/____	<input type="checkbox"/> Sek. <input type="checkbox"/> Min. <input type="checkbox"/> Std. <input type="checkbox"/> Tage	<input type="checkbox"/> erstes Mal <input type="checkbox"/> ____ Mal	<input type="checkbox"/> Min. <input type="checkbox"/> Std. <input type="checkbox"/> Tage <input type="checkbox"/> Dauerhaft	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, jedes Mal <input type="checkbox"/> Ja, aber nicht jedes Mal. Etwa jedes ____ Mal	<input type="checkbox"/> gleich stark <input type="checkbox"/> nahmen ab <input type="checkbox"/> wurden stärker



## 2. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<i>Abbildung 1: Anzahl der Spontanmeldungen eingegangen beim BVL in den Jahren 2007 bis 2014.</i>	18
<i>Abbildung 2: Einflüsse auf die Meldequote eines fiktiven Arzneimittels.</i>	18
<i>Abbildung 3: Anzahl der Spontanmeldungen und Verlauf der Maßnahmen aufgrund des Risikos von Intoxikationen der Katze durch Off-Label-Anwendungen des Wirkstoffs Permethrin.</i>	35
<i>Abbildung 4: Ablauf der Pharmakovigilanz im Überblick.</i>	37
<i>Abbildung 5: Wichtige Schritte auf dem Weg zur Entwicklung des ersten NSAID-Wirkstoffes (Acetylsalicylsäure).</i>	41
<i>Abbildung 6: Schematische Darstellung der COX-1- und COX-2-Isoform.</i>	47
<i>Abbildung 7: Stoffwechselwege der Arachidonsäure.</i>	50
<i>Abbildung 8: Übersicht der biologischen Effekte der COX-1- und COX-2-abhängig gebildeten Prostaglandine und ihre Beeinflussung durch Coxibe und traditionelle NSAIDs.</i>	60
<i>Abbildung 9: Entstehung der typischen Entzündungssymptomatik.</i>	62
<i>Abbildung 10: Schematische Darstellung der Aktivierung von Nozizeption bei einer Läsion des peripheren Gewebes.</i>	64
<i>Abbildung 11: Schematische Darstellung der Aktivierung und Sensibilisierung von Nozizeptoren.</i>	66
<i>Abbildung 12: Übersicht der physiologischen Schutzfunktionen von Prostaglandinen im Magen und des Mechanismus der indirekten Schädigung durch NSAIDs.</i>	73
<i>Abbildung 13: Prostaglandinvermittelte Effekte in den Nieren.</i>	81
<i>Abbildung 14: Ablauf kompensatorischer Effekte der Prostaglandine bei chronischer Minderdurchblutung der Nieren aufgrund einer Herzinsuffizienz.</i>	84
<i>Abbildung 15: Schematische Darstellung der hepatotoxischen Mechanismen von NSAIDs.</i>	86
<i>Abbildung 16: Einfluss selektiver COX-2-Hemmer und präferentieller COX-1-Hemmer auf das Gleichgewicht zwischen <math>\text{PGI}_2</math> und <math>\text{TXA}_2</math>.</i>	92
<i>Abbildung 17: Mittels Vollblut-Assay ermittelte <math>\text{IC}_{50}</math> COX-1:<math>\text{IC}_{50}</math> COX-2 Ratio bzw. der Mittelwert verschiedener <math>\text{IC}_{50}</math>-Vollblut-Assays von Firocoxib, Robenacoxib, Mavacoxib, Meloxicam, Carprofen, Ketoprofen und Acetylsalicylsäure bei Hund, Katze und Mensch.</i>	101

<b>Abbildung 18:</b> Mittels Vollblut-Assay ermittelte $IC_{80}$ COX-1: $IC_{80}$ COX-2 Ratio bzw. der Mittelwert verschiedener $IC_{80}$ -Vollblut-Assays von Firocoxib, Robenacoxib, Mavacoxib, Meloxicam, Carprofen, Ketoprofen und Acetylsalicylsäure bei Hund, Katze und Mensch. ....	102
<b>Abbildung 19:</b> Struktur des Wirkstoffs Robenacoxib. ....	103
<b>Abbildung 20:</b> Struktur des Wirkstoffs Cimicoxib. ....	109
<b>Abbildung 21:</b> Struktur des Wirkstoffs Firocoxib. ....	114
<b>Abbildung 22:</b> Struktur des Wirkstoffs Mavacoxib. ....	119
<b>Abbildung 23:</b> Prozentuale Aufteilung der gemeldeten Ereignisse (PT-Ebene, $n=328$ ) der Studienpopulation "PhV - Robenacoxib, Hund" nach Organklassen (SOC). ....	131
<b>Abbildung 24:</b> Aufschlüsselung der gemeldeten Ereignisse der Studienpopulation "PhV - Robenacoxib, Hund" nach Organklassen und Anzahl der betroffenen Tiere sowie deren Anteil an der Population ( $n=84$ ). ....	132
<b>Abbildung 25:</b> Aufschlüsselung der Ereignisse (PT-Ebene), die bei über 10% der Studienpopulation "PhV - Robenacoxib, Hund" ( $n=84$ ) gemeldet wurden. ....	133
<b>Abbildung 26:</b> Prozentuale Aufteilung der gemeldeten Ereignisse (PT-Ebene; $n=351$ ) der Studienpopulation "PhV - Cimicoxib" nach Organklassen (SOC). .	137
<b>Abbildung 27:</b> Aufschlüsselung der gemeldeten Ereignisse der Studienpopulation "PhV - Cimicoxib" nach Organklassen und Anzahl der betroffenen Tiere sowie deren Anteil an der Gesamtpopulation ( $n=79$ ). . ....	137
<b>Abbildung 28:</b> Aufschlüsselung der Ereignisse (PT-Ebene), die bei über 10% der Studienpopulation "PhV - Cimicoxib" ( $n=79$ ) gemeldet wurden. ....	138
<b>Abbildung 29:</b> Prozentuale Aufteilung der gemeldeten Ereignisse (PT-Ebene; $n=1115$ ) der Studienpopulation "PhV - Firocoxib" nach Organklassen (SOC) .	140
<b>Abbildung 30:</b> Aufschlüsselung der gemeldeten Ereignisse der Studienpopulation "PhV - Firocoxib" nach Organklassen und Anzahl der betroffenen Tiere sowie deren Anteil an der Population ( $n=235$ ). ....	141
<b>Abbildung 31:</b> Aufschlüsselung der Ereignisse (PT-Ebene), die bei über 10% der Studienpopulation "PhV - Firocoxib" ( $n=235$ ) gemeldet wurden. ....	142
<b>Abbildung 32:</b> Prozentuale Aufteilung der gemeldeten Ereignisse (PT-Ebene; $n=865$ ) der Studienpopulation "PhV - Mavacoxib" nach Organklassen (SOC).	144
<b>Abbildung 33:</b> Aufschlüsselung der gemeldeten Ereignisse der Studienpopulation "PhV - Mavacoxib" nach Organklassen und Anzahl der betroffenen Tiere sowie deren Anteil an der Population ( $n=199$ ). ....	145

**Abbildung 34:** Aufschlüsselung der Ereignisse (PT-Ebene), die bei über 10% der Studienpopulation "PhV - Mavacoxib" gemeldet wurden. ....146

<b>Tabelle 1:</b> Erforderliche Patientenzahl zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelrisiken in Abhängigkeit zur Inzidenz des Ereignisses und statistischer Aussagekraft. ....	7
<b>Tabelle 2:</b> Kausalitätsbewertung von UAW-Meldungen. ....	21
<b>Tabelle 3:</b> Hierarchische Klassifizierung verschiedener Symptome anhand des VeDDRA-Verzeichnisses (Beispiele). ....	22
<b>Tabelle 4:</b> Vierfeldertafel als Berechnungsgrundlage des Signal Detection. ....	25
<b>Tabelle 5:</b> Berechnungsmethoden und Schwellenwerte Signal Detection. ....	26
<b>Tabelle 6:</b> Kritische Szenarien und Lösungsansätze bei der Signalgenerierung mittels PRR-Wert. ....	27-28
<b>Tabelle 7:</b> Verlauf verschiedener Stufenplanverfahren (Beispiele). ....	36
<b>Tabelle 8:</b> Aktuell in Deutschland zugelassene Tierarzneimittel aus der Wirkstoffgruppe der Coxibe. ....	39
<b>Tabelle 9:</b> Verteilungsmuster der COX-Isoformen bei Hund, Katze und beim Menschen. ....	48
<b>Tabelle 10:</b> Übersicht der wichtigsten biologischen Effekte der Prostanoiden. ....	52
<b>Tabelle 11:</b> Übersicht der prostanoidvermittelten biologischen Effekte. ....	55
<b>Tabelle 12:</b> Übersicht der COX- und PG-unabhängigen Mechanismen von NSAIDs. ....	57-58
<b>Tabelle 13:</b> Übersicht von Neoplasien mit COX-2-Überexpression. ....	70
<b>Tabelle 14:</b> Aktuell für die Tiermedizin zugelassene Präparate und Zulassungsbedingungen des Wirkstoffs Robenacoxib. ....	103
<b>Tabelle 15:</b> Zusammenfassung der wichtigsten pharmakokinetischen Parameter von Robenacoxib. ....	105
<b>Tabelle 16:</b> Übersicht klinischer Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit von Robenacoxib bei Hund und Katze. ....	108
<b>Tabelle 17:</b> Aktuell für die Tiermedizin zugelassene Präparate und Zulassungsbedingungen des Wirkstoffs Cimicoxib. ....	109
<b>Tabelle 18:</b> Übersicht klinischer Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit des Wirkstoffs Cimicoxib bei Hunden. ....	113
<b>Tabelle 19:</b> Aktuell für die Tiermedizin zugelassene Präparate und Zulassungs-	

---

<i>bedingungen des Wirkstoffs Firocoxib. ....</i>	<i>114</i>
<b><i>Tabelle 20: Übersicht klinischer Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit von Firocoxib bei Hunden. ....</i></b>	<b><i>118</i></b>
<b><i>Tabelle 21: Aktuell für die Tiermedizin zugelassene Präparate und Zulassungsbedingungen des Wirkstoffs Mavacoxib. ....</i></b>	<b><i>119</i></b>
<b><i>Tabelle 22: Übersicht klinischer Studien zur Sicherheit und Verträglichkeit von Mavacoxib bei Hunden. ....</i></b>	<b><i>124</i></b>
<b><i>Tabelle 23: Parameter der Studienpopulation "PhV - Robenacoxib, Hund". ....</i></b>	<b><i>130</i></b>
<b><i>Tabelle 24: Parameter der Studienpopulation "PhV - Robenacoxib, Katze". ....</i></b>	<b><i>134</i></b>
<b><i>Tabelle 25: Parameter der Studienpopulation "PhV - Cimicoxib". ....</i></b>	<b><i>136</i></b>
<b><i>Tabelle 26: Parameter der Studienpopulation "PhV - Firocoxib". ....</i></b>	<b><i>139</i></b>
<b><i>Tabelle 27: Parameter der Studienpopulation "PhV - Mavacoxib". ....</i></b>	<b><i>143</i></b>
<b><i>Tabelle 28: Parameter der Studienpopulation "Klinik - Robenacoxib, Hund". .</i></b>	<b><i>148</i></b>
<b><i>Tabelle 29: Parameter der Studienpopulation "Klinik - Robenacoxib, Katze". .</i></b>	<b><i>150</i></b>
<b><i>Tabelle 30: Übersicht statistisch signifikanter Zusammenhänge zwischen Nebenwirkungen der Coxibe und Einflussfaktoren. ....</i></b>	<b><i>151</i></b>

## **X. DANKSAGUNG**

Für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung und die zuverlässige Unterstützung, möchte ich mich an erster Stelle bei meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. Hermann Ammer bedanken. Die außerordentliche Hilfsbereitschaft und die vielen Ratschläge in allen wissenschaftlichen und organisatorischen Belangen waren mir eine große Hilfe und die Grundlage für das Gelingen dieser Dissertation. Meiner gesamten Arbeitsgruppe zudem ein herzliches Dankeschön für das wunderbare Arbeitsklima.

Ein weiteres Dankeschön gilt Frau Univ.-Prof. Dr. Meyer-Lindenberg, die mir den Zugang zu den Patientendaten ermöglichte und mich bei der Erstellung des Anschreibens, der Informationsblätter und der Fragebögen unterstützte. In diesem Zug gilt mein Dank selbstverständlich auch allen Patientenbesitzern, die an der Umfrage teilnahmen und mir auf diese Weise die Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erlaubten.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. Ibrahim und Frau Dr. Wilke vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit für die Überlassung des Forschungsprojektes sowie die Bereitstellung der Pharmakovigilanz-Daten und der finanziellen Mittel bedanken. Den Mitarbeitern der Pharmakovigilanz-Abteilung für Tierarzneimittel, insbesondere Frau Dr. Wilke und Frau Dr. Kirsch, gilt zudem mein Dank für die hervorragende Einarbeitung in das Pharmakovigilanz-System und in die Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Meiner Familie von Herzen ein Dankeschön für den Zuspruch und die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit. Tim, Dir zudem ein riesiges Dankeschön für die hervorragende Unterstützung und Hilfestellung in allen statistischen Fragen. Ein Danke zudem an meine Freunde, die mir mit vielen lieben und aufmunternden Worten zur Seite standen. An Martin zudem ein riesiges Dankeschön für die hervorragende Unterstützung bei den Korrekturarbeiten. Mein besonderer Dank gilt Daniel – für das Verständnis, die Unterstützung und vor allem die aufgebrachte Geduld in den letzten Wochen der Erstellung dieser Arbeit.